

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Očkování proti rakovině děložního čípku – zdravotní
přínos, nebo komerční tlak?**

**Cervical cancer vaccination - medical benefit
or commercial press?**

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. JANA RATHOUSKÁ, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2016

ILONA SEJKOROVÁ

Poděkování

Poděkování patří vedoucí této bakalářské práce, PharmDr. Janě Rathouské, Ph.D., za odborné vedení, velice vstřícný přístup, cenné připomínky a rady týkající se daného tématu. Také děkuji své rodině, která mě v průběhu celého studia podporovala.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, 2016

ILONA SEJKOROVÁ

Obsah

1.	ABSTRAKT	6
2.	ABSTRACT	7
3.	ÚVOD	8
4.	ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE	9
5.	TEORETICKÁ ČÁST	10
5.1	Anatomie dělohy	10
5.2	Papilomaviry	12
5.2.1	Charakteristika	12
5.2.2	Struktura	13
5.2.3	Průkaz	15
5.2.4	Přenos	16
5.3	Rakovina děložního čípku	18
5.3.1	Epidemiologie	18
5.3.2	Prekancerózy a kancerózy	20
5.3.3	Symptomy	23
5.3.4	Rizikové faktory	23
5.3.5	Prevence	25
5.3.6	Screening	26
5.3.7	Diagnostika	27
5.3.8	Sérové tumorové markery	29
5.4	Očkování	30
5.4.1	Očkovací látky	30
5.4.2	Kauzy	40
6.	PRAKTICKÁ ČÁST	42
7.	VÝSLEDKY	43
7.1	Dotazník pro dívky a ženy	43
7.2	Dotazník pro lékaře	56
8.	DISKUZE	65

9. ZÁVĚR	69
10. PŘÍLOHY	70
10.1 Dotazník pro dívky a ženy	70
10.2 Dotazník pro lékaře	73
11. ZKRATKY	75
12. SEZNAM TABULEK	77
13. SEZNAM OBRÁZKŮ	77
14. SEZNAM GRAFŮ.....	77
15. POUŽITÉ ZDROJE.....	79

1. ABSTRAKT

Ilona Sejkorová

Očkování proti rakovině děložního čípku – zdravotní přínos, nebo komerční tlak?

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Zdravotní laborant

Na vzniku prekanceróz a karcinomů děložního hrdla se může podílet řada faktorů. Nejvýznamnějším z nich je infekce rizikovými typy lidských papilomavirů. Očkování proti HPV je stále aktuálním tématem. Jedná se o první protinádorové vakcíny.

Cíl studie: Teoretický přehled týkající se problematiky rakoviny děložního čípku, vakcín registrovaných v ČR a možných rizik tohoto očkování. Cílem dotazníkové studie je zjistit postoje pacientek a lékařů k problematice očkování proti rakovině děložního čípku. Zda shledávají ve vakcinaci přínos pro medicínu, nebo se z jejich pohledu jedná spíše o komerční záležitost.

Metody: Dotazníkové šetření v rámci České republiky. První dotazník určen pro pacientky a druhý určen pro lékaře z oboru gynekologie a praktického lékařství.

Výsledky: V laické veřejnosti panuje relativně široké spektrum názorů na tuto problematiku. Z pohledu lékařů se naopak vakcína jeví velice nadějnou a přínosnou pro medicínu. Na pozitivní účinnost vakcíny také poukazují z hlediska ochrany před dalšími onemocněními, jakými jsou rakovina konečníku či genitální bradavice. Přestože očkování proti rakovině děložního čípku je nepovinné, mnoho lékařů toto očkování považuje za jedno z nejdůležitějších. Někteří lékaři se však domnívají, že na definitivní hodnocení účinnosti vakcín proti rakovině děložního čípku je ještě brzy.

Závěr: Z dotazníkové studie vyplývá, že názor laické veřejnosti jednoznačný není, některé ženy poukazují na možnost zvýšení informovanosti. Z pohledu lékařů se vakcína proti HPV jeví jako zdravotně přínosná. Lékaři neshledávají očkování proti HPV komerční záležitostí.

Klíčová slova: lidský papilomavirus, rakovina děložního čípku, HPV očkování, kauzy HPV

2. ABSTRACT

Ilona Sejkorová

Cervical cancer vaccination – medical benefit or commercial press?

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Medical laboratory technician

The emergence of precancerous lesions and cervical cancers may contribute to a number of factors. The most important of these factor is the infection risk types of human papillomavirus. Vaccination against cervical cancer is still a current topic. It is the first vaccine against cancer.

Objectives: Theoretical overview on the issue of cervical cancer vaccine registered in the Czech Republic and the possible risks of the vaccination. The aim of questionnaire study is to find out doctors and patients opinion about the cervical cancer vaccination. Questionnaires investigate whether they find the vaccination medically beneficial or commercial.

Methods: The questionnaire survey in the Czech Republic. The first questionnaire intended for the patient and a second questionnaire intended for physicians in the field of gynecology and practical medicine.

Results: In the general public is a relatively wide range of views on this issue. From the perspective of physicians, the vaccine appears to be contrary very promising and beneficial for medicine. Positive vaccine efficacy also point in terms of protection against other diseases, such as colorectal cancer or genital warts. Even though the cervical cancer vaccination is not compulsory many doctors consider it as one of the most important. Some doctors, however, believe that a definitive assessment of the effectiveness of vaccines against cervical cancer is still early.

Conclusion: The questionnaire study shows that the general public opinion is not clear, some women point to the possibility of increasing awareness. From the perspective of a physician, HPV vaccine appears to provide health benefits. They do not find it commercial.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, HPV vaccination, HPV cases

3. ÚVOD

Druhým nejčastějším onkologickým onemocněním u žen na celém světě je karcinom děložního hrdla. Toto onemocnění v četnosti výskytu u žen následuje hned po karcinomu prsu. Na celém světě je udáváno přibližně 500 000 nových případů tohoto onemocnění a přibližně 250 000 úmrtí za rok. I přes zavedený cervikální screening je v České republice diagnostikováno každý rok asi 1000 nových případů a téměř 400 žen na toto onemocnění zemře. Česká republika se řadí ve srovnání s jinými evropskými zeměmi mezi země s nejvyšší incidencí [1].

Také tato bakalářská práce se zabývá problematikou rakoviny děložního čípku. V posledních letech je zmíněné téma velice aktuální, bývá často vyhledávané a diskutované. Mezi lidmi v populaci je mnohdy vyvolána vlna rozporupných názorů. Jedním z důvodů, proč je uvedené téma stále aktuální, je i fakt, že se jedná o první nádorové onemocnění, proti kterému byla vyvinuta vakcína. Na českém trhu jsou dostupné tři vakcíny - Cervarix, Silgard a nejnovější vakcína Gardasil 9 – na něž je práce také zaměřena. Od ostatních rakovin se rakovina děložního čípku liší také tím, že je přesně známá příčina vzniku onemocnění, a tou je infekce lidskými papilomaviry. Na vzniku karcinomu děložního hrdla se podílejí také další rizikové faktory, o kterých rovněž pojednává tato bakalářská práce. Očkování proti lidským papilomavirům je v současné době velice diskutovaným tématem. V laické populaci i mezi lékaři panují relativně pestré názory týkající se vakcinace proti tomuto onemocnění.

4. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

V úvodu teoretické části jsou uvedeny základy anatomie pohlavního systému ženy se zaměřením na děložní čípek. Další část práce je věnována původci tohoto onemocnění a rakovině děložního čípku jako komplexu. Práce je rovněž zaměřena na vakcíny registrované v ČR a v neposlední řadě na zdravotnické kauzy evidované v souvislosti s očkováním ve vybraných státech.

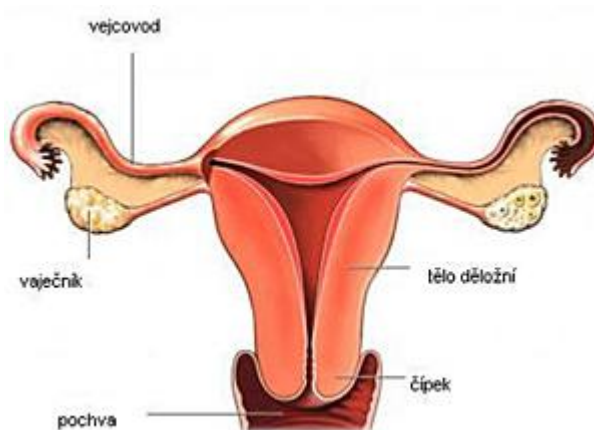
Praktická část je založena na dotazníkové studii.

Součástí práce je vyhodnocení sestavených dotazníků. Hlavním účelem těchto dotazníků je zjistit postoj pacientek a lékařů k problematice očkování proti rakovině děložního čípku. Zda-li shledávají ve vakcinaci přínos pro medicínu nebo se z jejich pohledu jedná spíše o komerční záležitost.

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Anatomie dělohy

Děloha (*uterus*) patří tzv. k ženským vnitřním pohlavním orgánům. Je to dutý, silnostěnný svalový orgán, který je uložený v malé pánvi, mezi močovým měchýřem a konečníkem. U dospělé ženy má hruškovitý tvar a je předozadně oploštělá. Dělohu rozdělujeme na dvě základní části: děložní tělo (*corpus uteri*) a hrdlo (*cervix uteri*). Mezi tělem a hrdlem se nachází malý spojovací úsek (*istmus uteri*) [2, 3].



Obrázek 1 – Lokalizace děložního čípku [4]

Zdroj: ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku)*. [Online] [Citace: 29. 3 2016.] Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/telo1.jpg>. (převzato)

Děložní hrdlo je u netěhotné ženy válcovitého tvaru. Dělí se úponem pochvy na *portio supravaginalis* a *portio vaginalis* - také nazýván čípek děložní. Ten směřuje zaobleným koncem do pochvy. Čípek leží ve výši trnů sedacích kostí, a to proto, že děložní hrdlo je uloženo ve středu pánve. Na čípku je viditelný přední a zadní pysk. Mezi těmito pysky se nachází zevní branka děložní (*ostium uteri*). Zevní brankou vyúsťuje kanál hrdla, který spojuje děložní dutinu s pochvou. Zevní branka je u dětí a dospívajících žen tvaru příčné štěrbiny. U dospělých nulipar je důlkovitá, avšak u ženy, která rodila, je opět štěrbinovitá. Na děložním hrdle se vyskytují dva druhy epitelu. Kanál hrdla vystýlá *endocervix* - tvořený z cylindrických hlenotvorných buněk

uspořádaných v bohatě členěné řasy, mezi nimiž jsou krypty (prostory), které jsou nazývané „žlázy“. Část hrdla obrácená do poševní dutiny má povrchovou sliznici *ectocervix* s vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Za klidového i estrogenizovaného období života ženy je hranice těchto dvou epitelů v místě zevní branky. U novorozenců a v pubertě se hranice dvou epitelů dočasně posouvá až na zevní plochu čípku a tím vzniká tzv. fyziologická ektopie [3, 5, 6].

5.2 Papilomaviry

Papilomaviry infikují velké množství obratlovců včetně člověka. Předpokládá se, že s vývojem hostitele zároveň probíhal i vývoj papilomavirů. Lidské papilomaviry provázejí člověka tedy od jeho existence [7].

5.2.1 Charakteristika

V současnosti je známo přibližně 300 typů papilomavirů, z nichž více než 120 infikuje člověka. Pro genitální trakt má význam přibližně 40 typů HPV s různým onkogenním potenciálem. Podle onkogenního potenciálu dělíme HPV na nízké rizikové (low risk, LR) a vysoce rizikové (high risk, HR) (viz tab. 1) [7].

Tabulka 1 – Dělení HPV podle onkogenního potenciálu [8]

LR typy – nízkorizikové typy HPV	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81
HR typy – vysokorizikové (onkogenní) typy HPV	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

Zdroj: FAIT, Tomáš. *Co dokáže lidské papilomaviry?* [Online] [Citace: 15. 3 2016.] Dostupné z: <http://www.hpv-guide.cz/clanek-mudr-tomas-fait-phd-co-dokazi-lidske-papilomaviry>. (převzato)

Na zevním genitálu a v okolí řitního otvoru se mohou projevit anogenitální bradavice, nejčastěji mnohočetné stopkaté výběžky, které jsou nazývané *condylomata accuminata*. Tyto benigní *condylomata* jsou v 90 – 95 % vyvolány LR HPV 6 a 11. Uvedené dva typy jsou i původci rekurentní respirační papilomatózy [9, 10].

Vysoce rizikové papilomaviry jsou nazývány jako karcinogenní. Studie z celého světa ukazují, že za současného působení dalších rizikových faktorů vedou k rozvoji karcinomu děložního hrdla. HPV 16 a HPV 18 mají největší prevalenci. Pro zajímavost je například uvedeno, že jako druhý nejčastěji se vyskytující typ v Africe je typ HPV 52 a v Severní Americe typ HPV 53. Rakovina děložního čípku je v 70 % spojena s vysoce rizikovými typy 16 a 18. Ty jsou také podkladem 25 % CIN I, 50 % CIN II a III, 70%

ostatních genitálních karcinomů a 60 % análních karcinomů. Vysoce rizikové typy jsou detekovány v 99,7 % spinocelulárních karcinomů a v 56 – 94 % adenokarcinomů děložního hrdla. V karcinomech oblasti hlavy a krku se HR HPV nacházejí také [8, 11].

Podle WHO jsou mezi prokázané lidské karcinogeny zařazeny genotypy HPV 16 a HPV 18 [9].

Tabulka 2 – Výskyt HPV v nádorech [8]

	%
Hrdlo děložní	> 99
Vagina	50
Vulva	> 50
Penis	50
Řiť	> 70
Oropharynx	20
Hrtan a dýchací trakt	10

Zdroj: FAIT, Tomáš. *Co dokáže lidské papilomaviry?* [Online] [Citace: 15. 3 2016.] Dostupné z: <http://www.hpv-guide.cz/clanek-mudr-tomas-fait-phd-co-dokazi-lidske-papilomaviry>. (převzato)

Německý virolog Harald zur Hausen získal v roce 2008 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Na konci sedmdesátých let a na začátku osmdesátých let objevil vztah mezi rakovinou děložního čípku a HPV infekcí [11].

5.2.2 Struktura

Papilomaviry jsou řazeny do samostatné čeledi *Papillomaviridae*. Jedná se o neobalené dsDNA viry. Viriony papilomavirů mají kulovitý tvar, jejichž průměr je

přibližně 55 nm. Krychlovitá kapsida se skládá ze 72 kapsomer, z nichž 60 je hexavalentních a 12 pentavalentních. Nukleoid chráněný kapsidou obsahuje cirkulárně uspořádanou dvouvláknovou DNA. Genom obsahuje 8 genů, které jsou odpovědné za replikaci virové DNA a za transformaci nakažené buňky [9, 10].

Genom je rozdělen na 3 části

1. Dlouhá kontrolní oblast (long control region, LCR)
2. Oblast časných genů (early region, E) – tato oblast se skládá z genů E 1 – 8, jenž kódují nestrukturální časně proteiny, které jsou zodpovědné za transkripci, replikaci a transformaci
3. Oblast pozdních genů (late region, L) – tato oblast je složená z genů L1 a L2, které kódují strukturní pozdní proteiny formulující virovou kapsidu [9]

Funkce jednotlivých proteinů

E1 – protein, který je v počátku virové replikace

E2 – protein regulující transkripci viru

E3 – pravděpodobně bez významu

E4 – protein, který uvolňuje do okolí infekční viriony

E5 – funguje jako onkogen růstového faktoru, chrání před cytotoxickými T-lymfocyty

E6 – inaktivuje ochránce buněčné integrity-buněčný protein p53 a aktivuje telomerázu

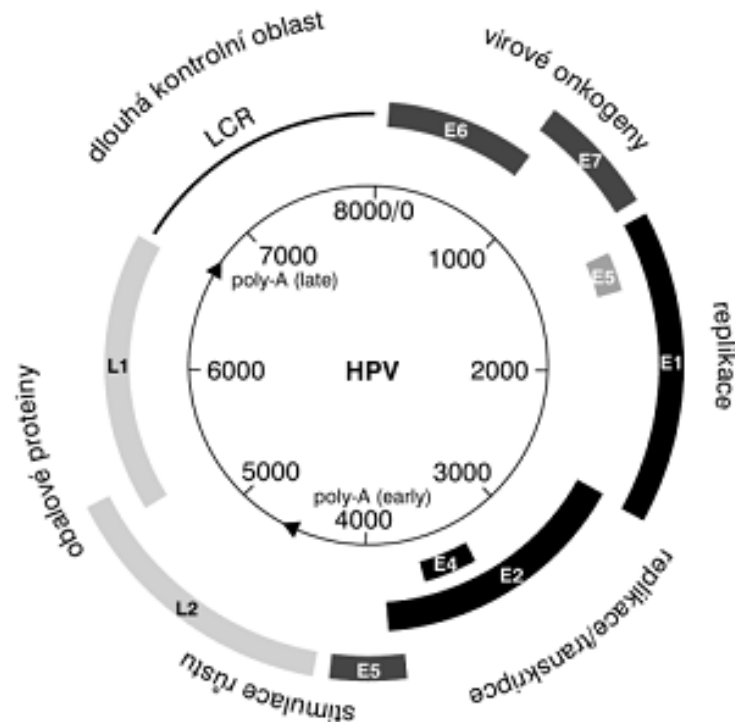
E7 – jeho funkcí je inaktivace tumor-supresorového buněčného proteinu pRb

E8 – patrně faktor latentní virové infekce nacházející se v bazálních buňkách epitelu

L1 – hlavní strukturní protein sloužící k výstavbě virového obalu

L2 – protein umožňující zabalení virové DNA do virionu [8]

Klasifikace HPV je založena na odlišnosti ve struktuře DNA, která kóduje oblasti pro časně proteiny E6 a E7 a také pozdní protein L1 [9].

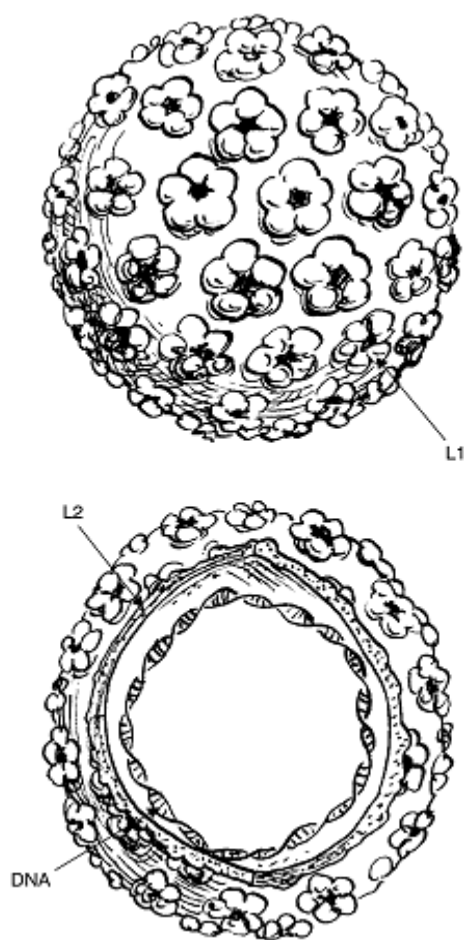


Obrázek 2 – Struktura genomu HPV [9]

Zdroj: CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie*. Praha : Grada, 2009. str. 614. ISBN 978-80-247-2665-6. (převzato)

5.2.3 Průkaz

Přítomnost HPV se nejčastěji zjišťuje metodou PCR, při které dochází k identifikaci virové DNA. Tato metoda je schopna identifikovat i jednotlivé typy HPV. Další možností je metoda hybrid capture, která se využívá k semikvantitativnímu určení přítomnosti infekce. Další možností je imunohistochemie, kdy se využívají protilátky proti antigenu kódovanému genem L1 [8].



Obrázek 3 – Schéma lidského papilomaviru [9]

Zdroj: CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie*. Praha : Grada, 2009. str. 614. ISBN 978-80-247-2665-6. (převzato)

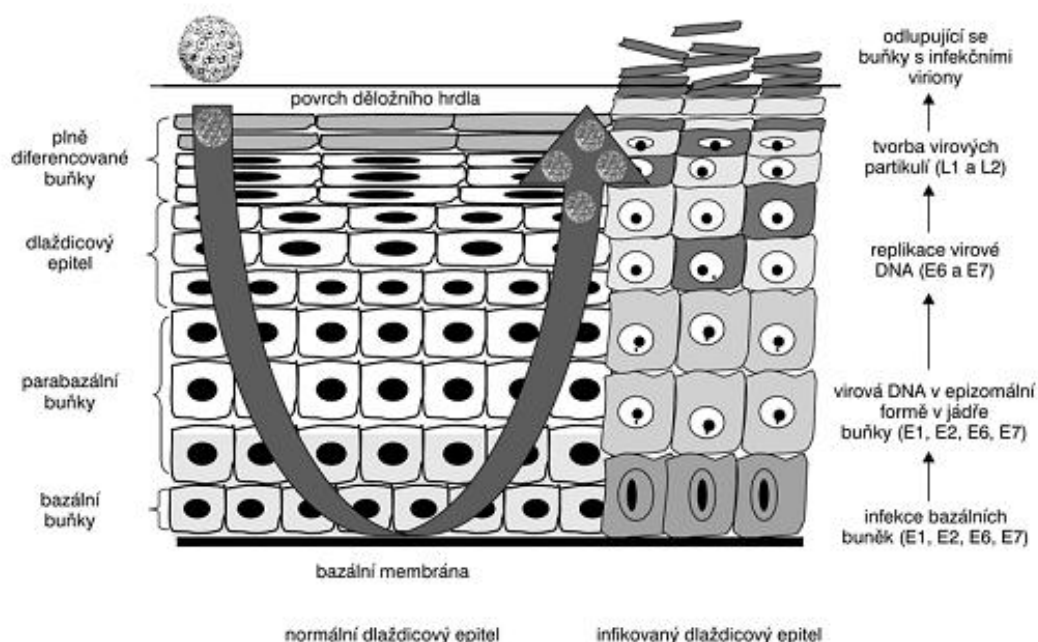
5.2.4 Přenos

HPV je velice rozšířený virus napadající jak ženy, tak muže. Je poměrně stabilní a odolný. Ve vlhkém prostředí je schopný vyvolat infekci i za několik měsíců. Lidským papilomavirem se v průběhu života nakazí přibližně 80 % žen a mužů. V některých případech dochází k nákaze i opakovaně [12, 13].

Infekce lidskými papilomaviry může být sexuálně přenosná a může způsobit zdravotní problémy, včetně genitálních bradavic a rakoviny děložního čípku. Je považována za nejčastější sexuálně přenosné onemocnění. K přenosu dochází především pohlavním stykem, ale může k němu také dojít kontaktem kůží genitálních oblastí. Další možností přenosu je kontaminovanými předměty nebo z matky na dítě během porodu. Tyto možnosti však nejsou tak časté [9, 10, 14, 15].

Mikrotraumata kůže a sliznic umožňují vstup infekci. HPV infikuje pouze lidské proliferující buňky, a to z důvodu jejich druhové a tkáňové specifičnosti. Do zárodečných buněk bazálních vrstev epitelu vstupují virové partikule a v jejich jádrech se replikují. HPV infekce není doprovázena typickými známkami zánětu. Naopak způsobuje snížení lokální tvorby cytokinů [9].

Nejcitlivější k této infekci je oblast přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu, tedy děložní hrdlo, anus a pharynx. Byla také zjištěna souvislost mezi HPV a některými typy rakoviny hlavy, krku a penisu [7, 12].



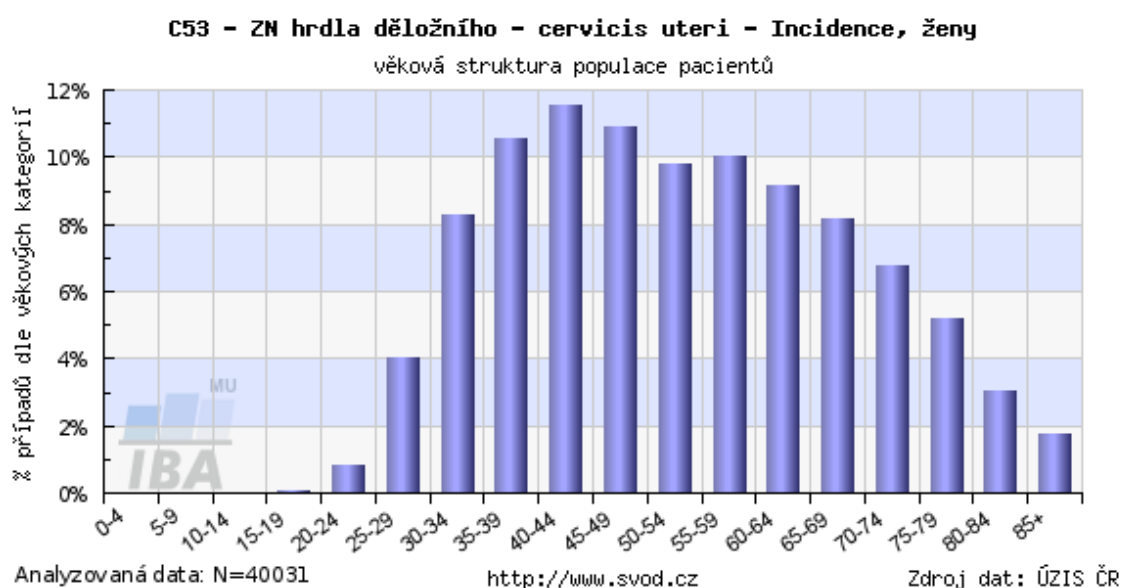
Obrázek 4 – Životní cyklus HPV [9]

Zdroj: CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie*. Praha : Grada, 2009. str. 614. ISBN 978-80-247-2665-6. (převzato)

5.3 Rakovina děložního čípku

5.3.1 Epidemiologie

Karcinom děložního hrdla je druhé nejčastější onkologické onemocnění žen na celém světě hned po karcinomu prsu. Postihuje ženy všech věkových skupin, avšak nejčastěji jsou postiženy ženy v produktivním věku, tedy mladší 45 let (viz graf 1). Světově je udáváno přibližně 500 000 nových případů tohoto onemocnění a přibližně 250 000 úmrtí za rok. Rakovina děložního čípku zůstává i v Evropě vážným zdravotním problémem. V celé Evropě se každý rok rakovina děložního čípku diagnostikuje přibližně u 60 000 žen a asi 30 000 žen z nich na toto onemocnění umírá. I přes zavedený cervikální screening je v České republice diagnostikováno každý rok asi 1000 nových případů tohoto onemocnění a téměř 400 žen na něj zemře. Česká republika patří ve srovnání s jinými evropskými zeměmi mezi země s nejvyšší incidencí [1, 16, 17].

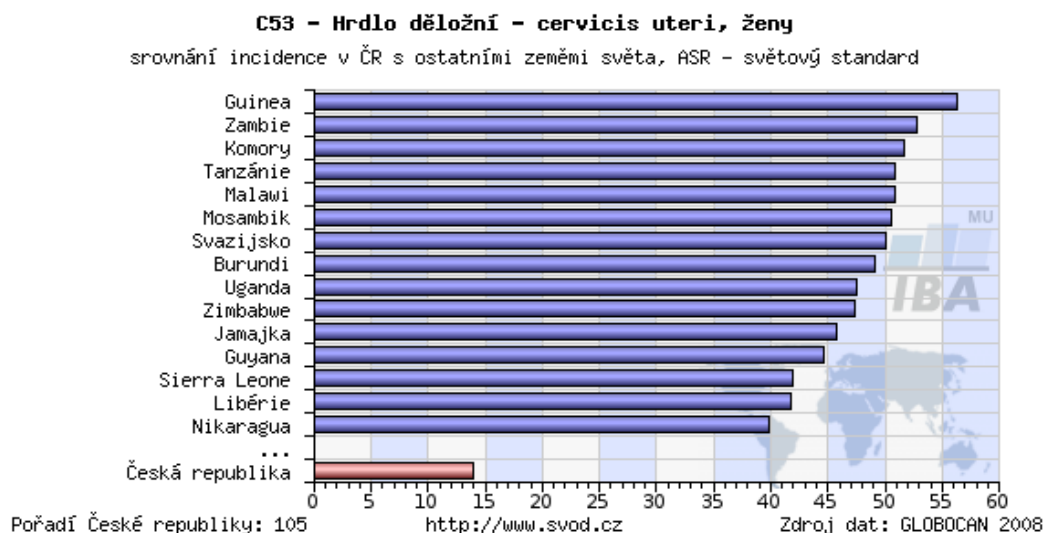


Graf 1 – Věková struktura populace pacientek [18]

Zdroj: EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Věková struktura populace pacientek*. [Online] [Citace: 14. 4 2016.] Dostupné z:

http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=vek&diag=C53&zobrazeni=graph&pohl=z&kraj=&incmor=inc&vypocet=p&obdobi_od=1977&obdobi_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=##. (převzato)

Incidence se v jednotlivých zemích mění. V rozvojových zemích vzniká 80 % tohoto onemocnění, a to z důvodu špatných socioekonomických podmínek. Chybí zde zařízení pro plánování rodičovství, gynekologickou a porodnickou péči a není zde zaveden screeningový program (viz graf 2). Ve Finsku, Spojených státech, Kanadě, Austrálii, Spojeném království a Nizozemí je incidence nejvyšší [19].

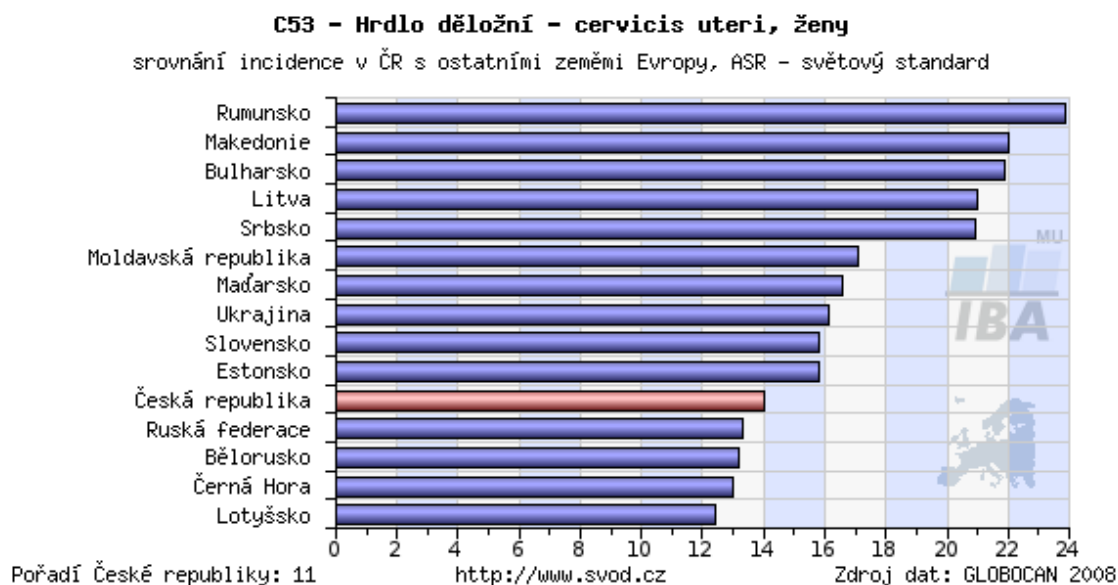


Graf 2 – Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa [20]

Zdroj: EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa*. [Online] [Citace: 14. 4 2016.] Dostupné z:

http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=zahranici_2008&diag=C53&pohl=z&kraj=w&vek_od=0&vek_do=18&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=&ref=. (převzato)

Incidence v České republice patří mezi nejhorší v Evropě (viz graf 3). Je to způsobené tím, že gynekologa v České republice pravidelně navštěvuje jen přibližně 40 % žen v reprodukčním věku. V rámci Evropské unie jsou patrné značné rozdíly mezi západem a východem. Zatímco v západoevropských zemích již dávno fungují programy cervikálního screeningu, v zemích bývalého východního bloku se tyto programy začaly systematicky prosazovat teprve nedávno. Například ve Finsku, kde je zaveden celoplošný a povinný screening, je incidence 5 na 100 000 žen [7, 21]. Cílem v ČR je zahrnout do screeningového programu co nejvíce ženské populace.



Graf 3 – Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi v Evropě [22]

Zdroj: EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi v Evropě.* [Online] [Citace: 14. 4 2016.] Dostupné z:.

http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=zahranici_2008&diag=C53&pohl=z&kraj=e&vek_od=0&vek_do=18&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=w&obdob_i_od=1977&obdob_i_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=&ref=. (převzato)

5.3.2 Prekancerózy a kancerózy

Rakovina děložního čípku neboli karcinom děložního hrdla, je zhoubné nádorové onemocnění. Jedná se o nekontrolovatelné množení povrchových buněk děložního čípku. Vývoj karcinomu děložního čípku je velice pomalý proces, který je podmíněný dlouhodobě trvající (více než 6 měsíců) infekcí, způsobenou vysoce rizikovými typy HPV. Čím později dojde k diagnóze, tím je léčba náročnější a méně úspěšná. U karcinomů děložního čípku nejsou, na rozdíl od jiných druhů rakoviny, pozorovány jasné dědičné dispozice [21, 23].

Prekancerózy neboli přednádorové změny buněk jsou patologické změny tkáně, které nelze definovat jako nádorové bujení. Za určitých okolností mohou však ve zhoubné nádorové bujení přejít, v některých případech tedy předcházejí samotnému vzniku karcinomu. S výše uvedenými změnami se dokáže někdy organismus vypořádat sám. Prekancerózy lze odhalit pouze specializovaným cytologickým vyšetřením,

neprojevují se totiž žádnými zdravotními obtížemi. Při včasném objevení přednádorového stavu lze dosáhnout úspěšné léčby [21, 24].

5.3.2.1 Rozdělení prekanceróz

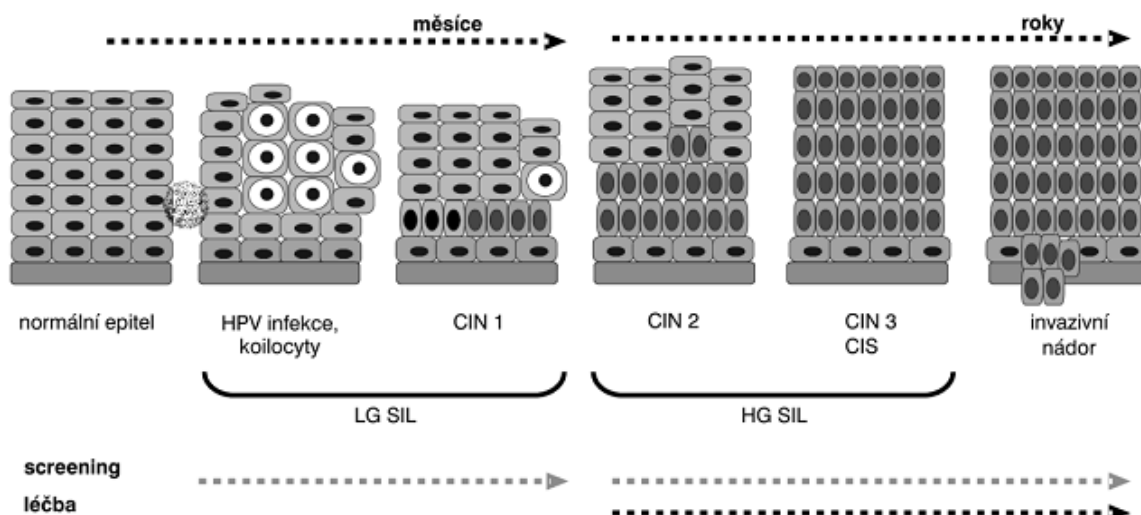
Prekancerózy dělíme na stacionární, progredientní a preinvasivní. Prekancerózy stacionární jsou charakterizovány tím, že proces nejeví žádné známky, které by nasvědčovaly nádorovému zvratu, je zde malé riziko maligního zvratu. Prekancerózy progredientní jsou od zmíněné stacionární prekancerózy odlišeny v histopatologickém obrazu, tedy kvantitou změn ve smyslu diferenciacie struktury tkáně. Znaky pro rozlišení jsou strukturální neklid, růstová aktivita a proliferace, která ale nedosahuje nádorové povahy. Je zde vyšší riziko maligního zvratu. Preinvasivní prekancerózy neboli *carcinoma in situ* jsou počáteční stádia karcinomu, kdy nádorové buňky zatím nepřestoupily přes bazální membránu, ale chovají se a rostou atypicky. Nádorové buňky tedy nemohly proniknout do lymfatických nebo krevních cév a nedošlo tedy ke vzniku metastáz. *Carcinoma in situ* jsou již zhoubné nádory s méně obvyklým, ale nerozvinutým obrazem [24, 25].

5.3.2.2 Klasifikace

5.3.2.2.1 Dlaždicové – cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), skvamózní intraepiteliální léze (SIL)

Klasifikace CIN se používá pro histologickou kategorizaci vzorků tkáně. Je založena na hodnocení stratifikace epitelu, polaritě a tvaru buněčných jader, jejich velikosti, poměru velikosti jádra a cytoplazmy buňky a výskytu buněčných mitóz. Jestliže patologická léze postihuje povrchní třetinu epitelu, jedná se o CIN I. Pokud postihuje povrchní a intermediální třetinu epitelu, jedná se o CIN II. V případě, že změny prostupují až do bazální vrstvy epitelu, jedná se o CIN III [9, 24].

Dříve se prekancerózy dělily na tři stupně, a to lehká dysplazie (CIN I), střední dysplazie (CIN II) a těžká dysplazie spolu s *carcinoma in situ* (CIN III). *Carcinoma in situ* se s těžkou dysplazií slučují do jediné fáze onemocnění nazývané CIN III proto, že někdy je rozdíl mezi těžkou dysplazií a *carcinoma in situ* špatně rozlišitelný [24].



Obrázek 5 – Vztah mezi HPV infekcí a rozvojem prekanceróz a karcinomu děložního hrdla [9]

Zdroj: CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynéologie*. Praha : Grada, 2009. str. 614. ISBN 978-80-247-2665-6. (převzato)

Dnes se používá zjednodušené názvosloví tzv. low-grade (LG) skvamózní intraepiteliální léze a high-grade (HG) skvamózní intraepiteliální léze. LG SIL jsou označovány také jako léze lehkého stupně, odpovídající CIN I. Jedná se o změny, které ve většině případů dokáže organismus ženy sám zlikvidovat bez chirurgického zákroku. Pacientka je pouze sledována gynekologem. Vzhledem k nesnadnému odlišení čisté HPV infekce od CIN I se známky HPV infekce (přítomnost koilocytů) hodnotí jako léze lehkého stupně. HG SIL jsou označovány také jako léze vysokého stupně, odpovídají CIN II, CIN III. Tyto změny lze ošetřit jednoduchým chirurgickým zákrokem. Při prokázání změn CIN III jsou doporučeny pravidelné kontroly v gynekologické ambulanci [9, 26].

Jestliže je CIN I neléčený, přechází do invazivního karcinomu asi v 15 % případů. V případě, že je CIN II neléčený, přechází do invazivního karcinomu asi v 50 % případů a CIN III přechází asi v 90 % případů [24].

5.3.2.2.2 Žlázové – cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN)

K nálezů CGIN mnohdy dojde zcela náhodně, a to při vyšetření na podezření na CIN. CGIN se dělí na low-grade cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie a

high-grade cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie. LG CGIN jsou změny, které jsou popsány, ale málokdy diagnostikovány. Více než polovina prekanceróz žlázového epitelu je provázena přítomností dlaždicové léze [9, 27].

V České republice se v 80 % setkáváme se spinocelulárními karcinomy, ve 20 % s adenokarcinomy, ostatní nádory tvoří pouze 1 – 2 % [28].

5.3.3 Symptomy

Počáteční stádium nemoci je téměř bez příznaků. Nápadnější symptomy přicházejí až v pokročilejších fázích onemocnění [23].

1. Časná stádia

Infekce HPV ani výskyt atypických buněk na děložním čípku nejsou u ženy spojeny s žádnými potížemi. Časné stádium se neprojevuje žádným příznakem, který by nás upozornil na to, že něco není v pořádku (např. bolest, krvácení). Pouze pravidelná screeningová vyšetření děložního čípku představují možnost, jak odhalit přítomnost změněných buněk v časných stádiích [29].

2. Pokročilá stádia

Pokud dojde ke vzniku karcinomu děložního čípku, můžeme pozorovat mimo jiné příznaky jako nepravidelná menstruace, bolesti v podbřišku, vodnatý až krvavý poševní výtok, dysurie (pálivá, řezavá bolest při močení), urologické komplikace – např. hematurie, krvácení po pohlavním styku, bolesti v kříži, později páchnoucí výtok. Zmíněné příznaky mohou mít souvislost i s dalšími onemocněními, nejen s rakovinou děložního čípku. V každém případě by pro ženu mělo být projevení některého z uvedených příznaků impulsem k návštěvě gynekologa [23, 29, 30].

5.3.4 Rizikové faktory

Na vzniku prekanceróz a invazivních karcinomů děložního hrdla se může podílet řada rizikových faktorů. Tyto faktory byly identifikovány řadou epidemiologických studií [3].

Z epidemiologických studií je zřejmé, že prekancerózy děložního hrdla jsou sexuálně přenosná onemocnění. Tento závěr podpořily i studie jeptišek, u nichž se prekancerózy ani spinocelulární karcinomy neprokázaly [3].

Nejvýznamnějším faktorem je perzistující infekce rizikovými typy lidských papilomavirů (HR HPV). Tu je však nutno dnes považovat za faktor etiopatogenetický. V 99,7 % případů je karcinom děložního hrdla HR HPV pozitivní [9].

Mezi další rizikové faktory mimo jiné patří

1. Sexuální aktivita

- **počet sexuálních partnerů** – s narůstajícím počtem sexuálních partnerů roste i riziko, že některý z nich může přenášet HPV infekci nebo jiné STD
- **rizikový partner** – jedná se o takového muže, který sám měl více sexuálních partnerek nebo „rizikových partnerek“
- **časný začátek sexuálního života** – nejvhodnější hranice pro začátek pohlavního života je u nás po 17. – 18. roku života; časnější začátek způsobí to, že dojde k usnadnění vstupu infekce přes křehkou nezralou metaplazii transformační zóny děložního hrdla mladých dívek
- **časný věk prvního těhotenství**
- **vysoký počet porodů/potratů** – vyšší riziko lze prokázat až od 3 a více porodů [3, 9]

2. Nízký socioekonomický status – úzce souvisí se stylem pohlavního života, z části vysvětluje rasové a etnické rozdíly v incidenci a mortalitě [9, 17]

3. Kouření (včetně pasivního kouření) – karcinogenní látky obsažené v tabákovém kouři se vylučují do cervikálního hlenu, a proto se dostávají do bezprostředního kontaktu se sliznicí čípku; také snižují pravděpodobnost, že dojde ke spontánní clearance infekce HPV [3, 9, 17, 31]

4. Poruchy imunity

- **vrozené imunodeficiencie**
- **získané poruchy imunity** – imunosupresiva, systémový lupus, roztroušená skleróza, Crohnova choroba, diabetes mellitus 1. typu, astma bronchiale, HIV pozitivita a jiné

Poruchy imunity mají vliv na omezení spontánní clearance HPV infekce stejně jako to je v případě kouření. [3, 9, 31]

5. **Další sexuálně přenosná onemocnění** – přítomnost pohlavně přenosných onemocnění nepříznivě ovlivňuje lokální imunitní pochody, poškozuje děložní hrdlo a tím dojde k usnadnění vstupu HPV do buněk; patří sem infekce způsobené chlamydiemi, infekce herpesvirem – 2 a jiné [9, 31]
6. **Nutriční vlivy** – vitamínové deficiency (kyseliny listové, vitamínu A a C), dieta a jiné [3, 9]
7. **Některé alely a haplotypy HLA systému** [9]
8. **Absence cytologického screeningu** – je doloženo snížení incidence v zemích, kde je zaveden screening; také je doloženo snížení incidence dosažením vysoké účasti sledované populace ve screeningovém programu [9]

5.3.5 Prevence

Primární prevence

1. Bezpečný sex

Významným preventivním opatřením pro ženy jakéhokoliv věku je důsledné používání prezervativu partnerem. Obzvláště vhodný je pro ženy bez stálého sexuálního partnera, pro velmi mladé ženy a pro pacientky, které před krátkým časem podstoupily ošetření děložního hrdla. Význam má také pro ženy, které jsou již sledovány pro mírnou cervikální prekancerózu, dojde tak k omezení přísunu další virové nálože a k podpoře spontánní regrese léze [9, 32].

2. Dodržování zdravého životního stylu

Tato opatření jsou spojené s rizikovými faktory, jako je kouření, alkohol, nutriční vlivy a jiné. Je vhodné se škodlivým návykům vyvarovat a tím snížit riziko onemocnění [9].

3. Očkování proti HPV

Jedná se o nejnovější a nejspolehlivější metodu primární prevence [9]. Viz 6.4.

Sekundární prevence

1. Pravidelné gynekologické prohlídky

Nejlepším způsobem jak snížit možnost onemocnění rakovinou děložního čípku, jsou pravidelné (každoroční) gynekologické prohlídky, které zahrnují odběr onkologické cytologie. Pravidelnými gynekologickými prohlídkami je možné objevit tzv. přednádorové stavy. Jak už bylo zmíněno, tyto stavy lze úspěšně léčit. Existují i případy, které mohou tomuto vyšetření uniknout. Jedná se o nádory endocervikální, jež jsou uloženy mimo dosah stěru sliznice z čípku. Pokud tyto případy dají vznik nádorovému onemocnění, pravidelné gynekologické vyšetření je schopné je odhalit v počátečním stádiu. Od zjištění prvních přednádorových změn ke zhoubnému nádoru může uběhnout doba v řádu několika let [32].

5.3.6 Screening

Screeningem označujeme plošné vyšetřování populace za účelem detekce nádorového onemocnění v jeho časných stádiích, kdy pacient ještě netrpí potížemi ani se u něho nevyskytují příznaky onemocnění. Záměrem screeningu je snížit morbiditu i mortalitu daného onemocnění [33].

Ministerstvo zdravotnictví ČR zavedlo na začátku roku 2008 celorepublikový screeningový program, který je zaměřený na brzký záchyt rakoviny děložního čípku [34].

Cervikální screening je založen na onkologické cytologii při pravidelných gynekologických kontrolách. Aby měl program přínos pro populaci je potřeba do

screeningového programu zařadit co největší procento žen od 25 let do 65 let. Nejdůležitějším kladem screeningových testů je zlepšení prognózy, možnost méně radikální a zároveň účinnější léčby [3, 33].

5.3.7 Diagnostika

Diagnostika prekanceróz i karcinomů děložního hrdla je postavena na prebioptických metodách – onkologické cytologii a kolposkopii. Tyto metody můžeme doplnit o typizaci HPV virů.

Jedině histopatologické vyšetření odpovídajícího vzorku tkáně poskytuje definitivní diagnostický závěr [3].

Onkologická cytologie

Onkologická cytologie neboli PAP stěr je hlavní screeningová metoda. Tato metoda je vysoce specifická (97 %), ale v neopakovaném provedení relativně málo senzitivní (60 %) [9].

Záměrem cytologického vyšetření je odhalit nepravidelnosti buněk. Zda se nejedná o přednádorové nebo nádorové přeměny [35].

Odběr je prováděn stěrem špátlí z povrchu děložního čípku, buněčný materiál z kanálku děložního hrdla se odebírá speciálním kartáčkem. Poté je materiál rozetřen na sklo a následně fixován. K fixaci se nejčastěji používá alkohol, aby nedošlo při vyschnutí ke vzniku artefaktů. Dále dochází v cytologické laboratoři ke zpracování a barvení stěrů, aby mohl být stěr následně hodnocen pod mikroskopem. Nález je posouzen cytologem, který rozhodne, zda se jedná o nález abnormální, a utvoří závěr. V současné době se využívá k popisu výsledků cytologie tzv. Bethesda systém [36].

Kolposkopie

Kolposkopie je jednou ze základních prebioptických metod využívaných v diagnostice – pro přesné určení závažnosti léze, plošného rozsahu a vztahu léze k endocervikálnímu kanálu. Kolposkop je binokulární optický systém se silným zdrojem světla, jež při 8–40násobném zvětšení umožňuje přímé prohlížení děložního hrdla. Také tento přístroj poskytuje možnost prohlížet změny na vulvě a na pochvě.

Kolposkop může být vybaven kamerou nebo fotografickým přístrojem, což je možné využít k dokumentaci nálezů [3].

HPV test

HPV test se provádí pomocí molekulárně biologických technik stanovujících přítomnost virové DNA. Testování přítomnosti HPV je přínosné k doplnění prebiptických metod pouze v případě, že je testována přítomnost HR genotypů. Určování přítomnosti LR genotypů nemá žádný klinický přínos. Vzhledem k prevalenci HPV infekce a spontánní clearance je opodstatněné provádět testování až u žen starších třiceti let. Rozšíření cytologického vyšetření o HPV test u žen po 30. roce života výrazně zpřesní výsledek screeningového vyšetření. Odběr na HPV testování se provádí stejným způsobem jako stěr na cytologii [3, 9].

Biopsie

Přestože prebiptické metody umožní s poměrně vysokou spolehlivostí odhadnout závažnost cervikální léze, k definitivnímu potvrzení závažnosti prekancerózy nebo invazivního karcinomu je nutné provést biptické vyšetření [3].

K získání materiálu k histopatologickému vyšetření je možné použít různých technik

- **minibiopsie (punch biopsie)** – touto metodou dochází k odběru tkáně z exocervixu; je prováděna speciálními kleštěmi pod kolposkopickou kontrolou; rozsah tkáně získané odběrem je dán velikostí biptických kleští
- **cílená excize skalpelem** – dochází k vytěti suspektní tkáně pod kolposkopickou kontrolou; velikost excize se určuje podle rozsahu nejzávažnější léze
- **kyretáž** – tato technika se provádí ostrou kyretou z endocervikálního kanálu
- **konizace radiofrekvenční kličkou (tzv. LEEP techniky) a konizace radiofrekvenční jehlou** – tyto metody v současnosti nahradily dříve prováděné konizace skalpelem, nůžkami nebo laserem [3]

Ultrazvuk

Ultrazvukové vyšetření využívá transvaginálně nebo transrektálně zavedené endoluminální sondy. Tato sonda je umístěna do těsné blízkosti děložního hrdla. Vyšetření dokáže pomoci v diagnostice závažnosti cervikální léze. Výhodou transrektálního zavedení je detailní obraz nádoru ve všech třech rozměrech, kvalitativní zhodnocení infiltrace nádorů do pochvy, stěny močového měchýře a dále možnost hodnocení infiltrace stěny recta. Výhodou transvaginálního vyšetření je zhodnocení posunu děložního hrdla vůči močovému měchýři, aby mohlo dojít k vyloučení infiltrace stěn močového měchýře [9].

5.3.8 Sérové tumorové markery

Nádorové markery jsou uplatňovány při stanovení prognózy, odhadu rozsahu onemocnění a během kontrol po léčbě, aby případně došlo ke včasnému odhalení recidivy. Asi 90 % karcinomů děložního hrdla tvoří epidermoidní karcinom, proto stanovujeme marker SCCA (antigen skvamózních nádorových buněk). V případě nekeratinizovaných epidermoidních karcinomů se využívá marker CYFRA – 21 – 1. U ostatních nádorů děložního hrdla (adenokarcinomů, jiných ojedinělých nádorů) lze využít marker CEA a marker CA 125, který bývá zvýšen při metastatickém postižení lymfatických uzlin. S objemem nádoru a postižením lymfatických uzlin koreluje hodnota SCCA. Stanovení markeru SCCA před léčbou přináší informace o možném rozsahu onemocnění. Především o pravděpodobném metastatickém postižení lymfatických uzlin a to v případě, že jsou hodnoty SCCA vysoké. Jsou-li hodnoty před léčbou nízké, předpovídají dobrou prognózu a naopak [9].

5.4 Očkování

Obecně očkování zachrání ročně životy několika milionů lidí. Základním principem je zabránit rozvoji mnoha infekčních nemocí [7].

5.4.1 Očkovací látky

Očkování proti HPV infekci je nejnovější metodou ochrany proti této infekci. Jedná se o první protinádorové vakcíny. Na podzim roku 2006 byla na světový farmaceutický trh uvedena první kvadrivalentní vakcína Gardasil, v ČR známá pod názvem Silgard. Stala se tak první registrovanou vakcínou proti nádorovému onemocnění. Rok poté byla na trh přivedena bivalentní vakcína Cervarix. Obě tyto očkovací látky jsou určeny k ochraně před onemocněními způsobenými lidskými papilomaviry typů 16 a 18. Vakcína Silgard navíc chrání jedince proti typům HPV 6 a 11 vyvolávajícím většinu případů genitálních bradavic [7, 32, 37].

Vývoj profylaktické vakcíny proti HPV byl oceněn jako jeden z nejvýznamnějších pokroků v posledních letech. Očekává se, že se výrazně sníží výskyt rakoviny související s lidskými papilomaviry. Vakcína také dala podnět ke vzniku jedné z nejintenzivnějších vědeckých debat [38].

HPV vakcíny jsou rekombinantní vakcíny. Hlavní složkou vakcíny je vakcinální antigen, který je vyráběn genetickou manipulací v produkčním systému. V případě vakcíny Silgard se pro produkci antigenu používá buněčná kultura kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*, v případě vakcíny Cervarix se používá bakulovirový expresní vektorový systém. Do těchto produkčních systémů je vložen gen, jenž kóduje hlavní strukturální L1 protein kapsidy lidského papilomaviru. L1 proteiny, které se spontánně shlukují do částic, geometricky i antigenně velmi podobných přirozenému virionu – viru podobné částice (virus like particles – VLPs), jsou produkovány v produkčním systému na základě vložené genetické informace. VLPs jsou hlavní složkou vakcíny. Neobsahují DNA, jsou to pouze prázdné kapsidy HPV, které nejsou patogenní. Po aplikaci vakcíny s VLPs dochází k vyvolání imunitní odpovědi a následuje produkce vysokých hladin specifických neutralizačních protilátek. Pokud se tedy tělo následně setká s virovou infekcí, je schopno se s pomocí těchto protilátek infekci bránit [1, 32].

Bezpečnost obou vakcín byla pravidelně posuzována. Vakcíny byly prohlášeny za bezpečné zdravotnickými úřady několika zemí jako například Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), Centrem pro kontrolu a prevenci chorob (CDC) ve Spojených státech, Evropskou lékovou agenturou (EMA, EMA), Mezinárodní poradní komisí pro bezpečnost vakcín a Světovou zdravotnickou organizací (WHO) [39].

Na základě nejnovějších vědeckých důkazů jsou obě vakcíny shledávány jako bezpečné. Nicméně, veřejné obavy a dohady o nežádoucích účincích představují významnou překážku ke zvýšení pokrytí vakcíny. Pasivní sledování nežádoucích účinků je důležitým nástrojem pro vyšetřování bezpečnosti vakcín. To by mělo být doplněno činnostmi vedoucími ke zjištění skutečné příčiny všech podezřelých nežádoucích účinků. Zvýšený bezpečnostní dohled na vakcíny je prvním krokem pro efektivní komunikaci založenou na vědeckých důkazech [40].

Očkování proti HPV infekci je určeno dívkám starším 9 let. Nejprínosnější je provést očkování před zahájením pohlavního života. V době, kdy ještě nedošlo k prvnímu kontaktu s infekcí HPV. Očkovány mohou být ale i ženy, které již pohlavním životem žijí. Ty mohou být v průběhu života chráněny před opakovanou infekcí určitými typy HPV, proti nimž vakcíny chrání. Imunitní odpověď očkování klesá se zvyšujícím se věkem [37, 41].

Od 1. 4. 2012 je v České republice plně hrazeno očkování proti lidským papilomavirovým nákazám dívkám ve věku 13-14 let [42].

Tabulka 3 – Přehled výběru vakcíny využívané k plošnému očkování v jednotlivých státech [42]

Silgard	14 zemí	Nový Zéland, Dánsko, Švédsko, Norsko, Austrálie, Švýcarsko, Kanada, Velká Británie, Irsko, Spojené arabské emiráty, Slovinsko, Kuvajt, Makedonie a Rumunsko
Cervarix	7 zemí	Nizozemí, Litva, Malajsie, Peru, Panama, Argentina a Mexiko
Rozhodnutí volby vakcíny na očkovancích, rodičích či lékařích	15 zemí	Lucembursko, Island, Německo, Japonsko, Rakousko, Belgie, Spojené státy, Francie, Španělsko, Portugalsko, Portoriko, Itálie, Řecko, Bulharsko a Česká republika

Zdroj: PETRÁŠ, Marek. *Silgard nebo Cervarix?* [Online] [Citace: 16. 5 2016.] Dostupné z: http://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2012_04.htm. (převzato a upraveno z textu do tabulky)

Důvody k volbě konkrétního druhu vakcíny v jednotlivých zemích jsou nepochybně odlišné. Zda se do výběru HPV vakcíny promítá i korupční prostředí není zcela jasné [42].

V říjnu 2009 rozšířila FDA indikaci pro použití kvadrivalentní vakcíny, a to na chlapce a muže ve věku 9-26 let, jako ochranu před HPV infekcí a genitálními bradavicemi způsobenými HPV 6 a HPV 11 [43].

HPV vakcinace u mužů také snižuje riziko vzniku karcinomu děložního hrdla u jejich partnerek. Jak již bylo uvedeno, mužská promiskuita patří mezi rizikové faktory vzniku rakoviny děložního čípku [7].

Obě vakcíny jsou aplikovány ve 3 dávkách. Od roku 2013 je možné u dívek ve věku 9-14 let aplikovat vakcínu Cervarix ve dvou dávkách (viz tab. 4). Od roku 2014 tato

možnost nastala také u vakcíny Silgard, kdy bylo schváleno používání 2dávkového očkovacího schématu u dívek a chlapců ve věku 9-13 let (viz tab. 5) [44].

Tabulka 4 – Očkovací schéma vakcíny Cervarix [45]

Věk v době podání první dávky	První dávka	Druhá dávka	Třetí dávka
9-14 let	ve zvolený den	mezi 5 a 13 měsícem po první injekci	
15 let a starší	ve zvolený den	1 měsíc po první injekci	6 měsíců po první injekci

Zdroj: CERVARIX. *Příbalová informace*. [Online] [Citace: 16. 5 2016.] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/CERVARIX%20PI.pdf. (převzato a upraveno z textu do tabulky)

Tabulka 5 – Očkovací schéma vakcíny Silgard [46]

Věk v době podání první dávky	První dávka	Druhá dávka	Třetí dávka
9-13 let	ve zvolený den	6 měsíců po první injekci	
14 let a starší	ve zvolený den	2 měsíce po první injekci	6 měsíců po první injekci

Zdroj: SILGARD. *Souhrn údajů o přípravku*. [Online] [Citace: 16. 5 2016.] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/SILGARD%20Souhrn%20SPC.pdf. (převzato a upraveno z textu do tabulky)

Úplnou novinkou je nonavalentní vakcína nazývaná Gardasil 9, která chrání před onemocněním způsobeným nejen typy HPV 6, 11, 16 a 18, ale také typy HPV 31, 33, 45, 52, 58. FDA zaregistrovala tuto vakcínu v prosinci roku 2014, v červnu následujícího roku byla registrována i u nás v ČR. Očkovací látka Gardasil 9 je schválena pro použití ve věku 9-26 let u žen a ve věku 9-15 let u mužů (viz tab. 6). Je vysoce pravděpodobné, že vakcína Gardasil 9 v budoucnu nahradí vakcínu Silgard [47, 48].

Tabulka 6 – Očkovací schéma vakcíny Gardasil 9 [49]

Věk v době podání první dávky	První dávka	Druhá dávka	Třetí dávka
9-26 let ženy 9-15 let muži	ve zvolený den	2 měsíce po první injekci	6 měsíců po první injekci

Zdroj: GARDASIL 9. *Příbalová informace*. [Online] [Citace: 16. 5 2016.] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/GARDASIL9%20PI.pdf. (převzato a upraveno z textu do tabulky)

Všechny vakcíny HPV – Gardasil 9, Silgard a Cervarix prošly roky rozsáhlého testování bezpečnosti ještě předtím, než byly povoleny FDA. Gardasil 9 byl testován v klinických studiích s více než 15 000 ženami a muži, Silgard byl testován s více než 29 000 ženami a muži a Cervarix byl sledován ve studiích s více než 30 000 ženami [50].

Od června 2006 do září 2015 bylo ve Spojených státech vydáno asi 80 milionů dávek vakcíny Gardasil (Silgard). Ve stejném období obdržel Systém hlášení nežádoucích účinků vakcinace (VAERS) 32 925 hlášení o nežádoucích účincích vakcíny Gardasil (Silgard). Stejně jako u nežádoucích účinků jiných vakcín nebo léků, mohou nebo nemusí být způsobeny vakcínou proti HPV [51].

Žádná z uvedených vakcín není 100 % účinná. Vakcíny nezajišťují ochranu proti každému typu HPV, ani proti již existující HPV infekci. Proto zůstává cervikální screening i nadále důležitým preventivním opatřením [9].

5.4.1.1 Silgard

Jak už bylo zmíněno, jedná se o kvadrivalentní vakcínu proti lidským papilomavirům typů 6, 11, 16 a 18. Výrobcem přípravku Silgard je firma Merck&Co., Inc. Do roku 2009 byla vakcína Silgard registrována ve 112 zemích světa a bylo celosvětově aplikováno 40 milionů dávek této vakcíny. Chrání proti více než 70 % případů karcinomu děložního hrdla, ale také chrání i proti části nádorů vulvy, pochvy, penisu a anu. Vakcína také současně zvyšuje kvalitu života tím, že významně omezuje výskyt příslušných přednádorových lézí a více než 90 % případů genitálních bradavic.

Navíc je také prevencí před rekurentní respirační papilomatózou. Přípravek Silgard se používá k očkování jak žen, tak mužů [7, 51].

Vakcína Silgard je dodávána jako injekční suspenze a je aplikována intramuskulárně [46].

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

- 20 µg HPV typ 6
- 40 µg HPV typ 11
- 40 µg HPV typ 16
- 20µg HPV typ 18

Vakcína obsahuje ještě adjuvans, což je v případě tohoto přípravku hydrofosfosulfát hlinitý. V 0,5 ml dávky je 225 µg uvedené látky. Adjuvans je látka, která zvyšuje imunitní reakci na podaný antigen. Jako další pomocné látky, stabilizátory, nutriční a fyziologické složky se využívají chlorid sodný, L-histidin, polysorbát 80, boritan sodný a voda. Přípravek Silgard musí být uchováván v lednici při teplotě 2-8 °C [7, 46].

Není prokázané, že by přípravek Silgard měl terapeutické účinky. Je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekci HPV nebo prokázané klinické onemocnění nemá žádný vliv. Může také nastat skutečnost, že přípravek nezajistí ochranu všem očkováným [46].



Obrázek 6 – Silgard [52]

Zdroj: FAIT, Tomáš. *Silgard*. [Online] [Citace: 17. 5 2016.] Dostupné z http://www.hpv-guide.cz/files/45_77_99__670_302.jpeg. (převzato)

5.4.1.2 Cervarix

V případě očkovací látky Cervarix se jedná o bivalentní vakcínu, jak už bylo zmíněno výše, sloužící k ochraně proti lidským papilomavirům typů 16 a 18. Výrobcem uvedené vakcíny je firma GlaxoSmithKline plc. Do roku 2010 byl přípravek Cervarix schválen ve 110 zemích světa, včetně 27 států Evropské unie. HPV obsažené ve vakcíně jsou zodpovědné za 70 % případů rakoviny děložního čípku a za 70 % prekancerózních poškození zevních pohlavních orgánů a pochvy [7, 45, 51].

Vakcína Cervarix je dodávána také jako injekční suspenze a je aplikována, stejně jako v případě vakcíny Silgard, intramuskulárně [45].

1 dávka obsahuje:

- 20 µg HPV typ 16
- 20 µg HPV typ 18

Jsou zde také použity pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a voda. Vedle toho je tu také využit specifický nosič AS04, který je složen z minerálního nosiče hydroxidu hlinitého a kostimulačního adjuvans. Kostimulační adjuvans je v podobě deaktivovaného derivátu lipopolysacharidu izolovaného z bakteriální stěny *Salmonella minnesota*. Jaký je přesný význam adjuvans není v tomto případě známo. Na základě řady studií se ukázalo, že vyvolává zvýšené hladiny cytokinů v důsledku aktivovaných makrofágů a dendritických buněk. Napomáhá rychlejší migraci a zrání dendritických buněk a také přispívá k citlivosti naivních pomocných T buněk (T-helper, Th) vyvíjejících se v Th1 a Th2 buňky. Přípravek Cervarix musí být uchováván stejně jako Silgard v chladničce při 2-8 °C [7, 45].

Vzhledem k tomu, že Cervix nechrání jedince proti všem typům HPV, je potřeba i nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a jinými STD. Ani v případě očkovací látky Cervarix nemusí dojít k úplné ochraně všech očkovaných jedinců [45].



Obrázek 7 – Cervarix [53]

Zdroj: FAIT, Tomáš. *Cervarix*. [Online] [Citace: 17. 5 2016.] Dostupné z: http://www.hpv-guide.cz/files/45_77_100__670_302.png. (převzato)

5.4.1.3 Gardasil 9

Přípravek Gardasil 9 je nonavalentní očkovací látka proti lidským papilomavirům typů 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Jedná se o nejnovější vakcínu proti HPV od firmy Merck&Co., Inc. Chrání jedince proti předrakovinným poškozením a rakovinou ženských pohlavních orgánů, dále chrání proti předrakovinným poškozením a rakovinou konečníku a před genitálními bradavicemi u mužů a žen [49, 51].

Vakcína Gardasil 9 je dodávána také jako injekční suspenze a je opět podávána intramuskulárně [49].

1 dávka obsahuje:

- 30 µg HPV typ 6
- 40 µg HPV typ 11
- 60 µg HPV typ 16
- 40 µg HPV typ 18
- 20 µg HPV typ 31
- 20 µg HPV typ 33
- 20 µg HPV typ 45
- 20 µg HPV typ 52

- 20 µg HPV typ 58

Jako adjuvans je použit amorfnní aluminium-hydroxy-sulfát, který se zde využívá ke zvýšení imunitní odpovědi na očkovací látku. Jako pomocné látky jsou použity: chlorid sodný, L-histidin, polysorbát 80, boritan sodný a voda. Přípravek Gardasil 9 se uchovává v chladničce při 2-8 °C, stejně jako tomu bylo i u předešlých vakcín [49].

Gardasil 9 je někdy označován za univerzální vakcínu, protože jeho rozsah ochrany je vyšší než 90 %. Při vývoji nové vakcíny se ukázalo, že je potřeba zvýšit množství minerálního nosiče hydroxyfosfát-sulfátu hlinitého a zvýšit také množství původních 4 účinných složek HPV 6, 11, 16 a 18, aby byla zajištěna optimální imunitní odpověď. Tento přípravek stále podléhá dalšímu sledování, což umožňuje rychlé získávání nových informací o bezpečnosti vakcíny [49, 54].



Obrázek 8 – Gardasil 9 [55]

Zdroj: MERCK. *Gardasil 9*. [Online] [Citace: 17. 5 2016.] Dostupné z: <https://ca65098121b65c5397e3-90f71e043228b3a6bf0af83603aee50f.ssl.cf2.rackcdn.com/153/units/images/2120e992765267eb26c72c74bbf89644.jpg>. (převzato)

5.4.1.4 Kontraindikace

Očkování nesmí být provedené u pacientů, kteří mají ve své anamnéze uvedené těžké alergické reakce nejméně na jednu ze složek vakcíny. Pokud dojde k závažným reakcím po předchozím podání vakcíny, jako kolapsové stavy, křeče, hyperpyretické reakce a jiné, pak imunizace další dávkou stejné vakcíny je vyloučena do té doby, dokud se nevyjasní všechny příčiny alergické reakce [1, 41].

Pokud pacient trpí akutním horečnatým onemocněním se středně těžkým nebo těžkým průběhem, tak by neměl být minimálně 14 dnů po úplném uzdravení očkován [1, 41].

Během klinických studií užívala řada žen a dívek hormonální antikoncepci. Je tedy dle dostupných informací doložené, že antikoncepce v době vakcinace neovlivňuje účinnost vakcíny [1, 41].

Imunosuprimované osoby mohou být očkovány všemi typy neživých vakcín, tedy i vakcínou HPV. Je však nezbytný individuální přístup k těmto osobám, proto očkování imunosuprimovaných pacientů probíhá na specializovaných pracovištích. Po očkování je nutné provést kontrolu postvakcinační imunity z důvodu rizika nižší odpovědi imunitního systému. Také užívání imunoglobulinů, krevních derivátů a transfuzních přípravků může snižovat postvakcinační imunitní odpověď [1, 41].

Těhotným ženám se nedoporučuje aplikace očkovací látky. Důvodem je nedostatek informací o použití vakcíny během těhotenství. Pokud žena otěhotní během vakcinačního schématu, doporučuje se dokončit očkování až po ukončení těhotenství. Kojícím ženám aplikace vakcíny neovlivňuje bezpečnost kojení. Nejedná se o žádné riziko pro kojící matku ani pro kojence. V případě přípravku Silgard byla bezpečnost pro kojící ženy prokázána. U Cervarixu bezpečnost nebyla sledována, ale dá se předpokládat, že i tato vakcína je pro kojící ženy bezpečná [1].

Toto očkování se nedoporučuje dětem mladším 9 let, a to z důvodu nedostatku zkušeností a znalostí jeho účinnosti a bezpečnosti. Naopak se doporučuje, aby očkování, kteří dostanou jeden typ HPV vakcíny, dokončili očkování stejným druhem vakcíny [1, 41].

5.4.1.5 Nežádoucí účinky

Vakcíny jsou dobře tolerované, mají dobrý bezpečnostní profil. Po vakcinaci bylo v některých případech pozorováno zarudnutí, otok a bolestivost v místě vpichu. Z celkových účinků horečka, bolest hlavy a myalgie. S největší pravděpodobností souvisí tyto postvakcinační nežádoucí účinky s kostimulačním adjuvans. Existují i názory expertů, kteří vyjádřili pochybnosti o dlouhodobém bezpečnostním profilu, to však nebylo prokázáno. Lokální nežádoucí reakce se vyskytují mírně častěji u Cervarixu než u Silgardu [1, 41].

5.4.2 Kauzy

Kolem HPV vakcinace proběhla již řada kauz, přes spory až k mediálnímu propagandám. V této podkapitole jsou uvedeny vybrané kauzy, které byly prověřeny úřady zabývající se touto problematikou.

Ve Francii došlo 31. 8. 2010 k zákazu propagace Gardasilu pro prevenci rakoviny děložního čípku. Dle slov Francie byla reklamní kampaň na Gardasil podvodná a zavádějící. Podle veřejné dokumentace generální ředitel francouzské Agentury pro bezpečnost zdravotních produktů (AFSSAPS) zjistil, že sponzor několika reklam na Gardasil porušoval francouzské zákony na ochranu zdraví [56].

Státní ústav pro kontrolu léčiv upozornil v roce 2008 na informaci, kterou obdržela Evropská léková agentura (EMA). Bylo nahlášeno úmrtí žen po předchozím podání Gardasilu včetně dvou hlášení týkajících se náhlého a neočekávaného úmrtí dvou mladých žen v zemích Evropské unie. Oba případy vyskytující se v Evropě byly nahlášeny během průběžného monitorování bezpečnosti léčivých přípravků. Jeden případ pochází z Rakouska a druhý z Německa. V obou případech nebyla zjištěna příčina smrti. Souvislost mezi úmrtím žen a podáním vakcíny Gardasil nebyla zjištěna. Na základě všech dostupných informací bylo zhodnoceno očkování Gardasilem jako přínosné. Přínos byl v tomto období stále převyšující nad možnými riziky. Nebyl tedy žádný důvod pro změnu informací o tomto léčivém přípravku [57].

Skupina „Reaction and Effects of Gardasil Resulting in Extreme Trauma (Regret)“ se domnívala, že vakcína proti lidským papilomavirům, která má chránit před

virem způsobujícím rakovinu děložního čípku, zapříčinila jejich dcerám dlouhodobé zdravotní potíže. Tyto spekulace byly zveřejněny v roce 2015. „The Health Products Regulatory Authority“ kontrolující zdravotní výrobky v Irsku hlásil, že měl 856 zpráv o vedlejších účincích vakcinace. Ty zahrnovaly mdloby, závratě a bolesti hlavy v době očkování, stejně jako nevolnost, gastrointestinální příznaky a kožní reakce v místě vpichu. Úřad uvedl, že tyto vedlejší účinky jsou v souladu s informacemi uvedenými spolu s produktem ze strany výrobce. Dvě dívky uvedly, že před podáním vakcíny byly zdravé, ale následně po vakcinaci obě trpěly příznaky jako bolest hlavy, nadměrná únava, kognitivní dysfunkce, gastrointestinální nevolnost, bolesti nervů souvisejících s narušením spánku a citlivost na světlo. V prohlášení Organizace pro zdraví a bezpečnost (HSE) bylo uvedeno, že vakcína je považována za bezpečnou a dobře snášenou, nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a přechodné. V prohlášení HSE bylo dodáno, že jako u většiny očkovacích látek jsou závažné alergické reakce velmi vzácné a neexistuje žádný důkaz o dlouhodobých vedlejších účincích. Bylo také prohlášeno, že všechny očkovací látky používané HSE v rámci imunizace byly povoleny HPRA a EMA [58].

EMA zahájila v roce 2015 přehodnocení vakcín proti HPV. Účelem mělo být posouzení jejich bezpečnostního profilu. Přehodnocení se týkalo hlavně 2 typů vzácných nežádoucích účinků a to komplexního regionálního bolestivého syndromu (CRPS) a syndromu posturální ortostatické tachykardie (POTS). Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské lékové agentury stále sleduje a hodnotí veškeré dostupné údaje o bezpečnosti všech léčivých přípravků, včetně HPV přípravků. Z posouzení bezpečnostního profilu vyplynulo, že nebyla prokázána souvislost mezi podáním vakcíny HPV a vznikem syndromu CRPS a POTS. Počty případů zmíněných syndromů, které byly nahlášeny po vakcinaci HPV, odpovídají počtů případů, které se běžně u mladých dívek očekávají. Není tedy žádný důvod pro změnu používání HPV vakcín [59, 60].

6. PRAKTICKÁ ČÁST

Pro vypracování praktické části bakalářské práce byly sestaveny dva dotazníky, které jsou též součástí přílohy této práce. První dotazník byl určen k vyplnění pacientkami, druhý lékaři z oboru praktického lékařství a gynekologie. Dotazníkové šetření bylo zahájeno začátkem března 2016 a probíhalo do konce května 2016.

Dotazník určený pro pacientky byl rozeslán v rámci celé České republiky za účelem získání co největšího souboru respondentek a co nejvyšší výpovědní hodnoty. Dotazník, který obsahoval 11 otázek, byl vytvořen na internetových stránkách Survio. Do dotazníkového šetření se celkem zapojilo 600 pacientek. Všech 600 odpovědí bylo zahrnuto do výsledků. Poslední otázka (otázka č. 11) s možností volné odpovědi byla určena respondentkám, které chtěly více rozvinout svůj názor. Do práce bylo vybráno 15 nejpřínosnějších názorů.

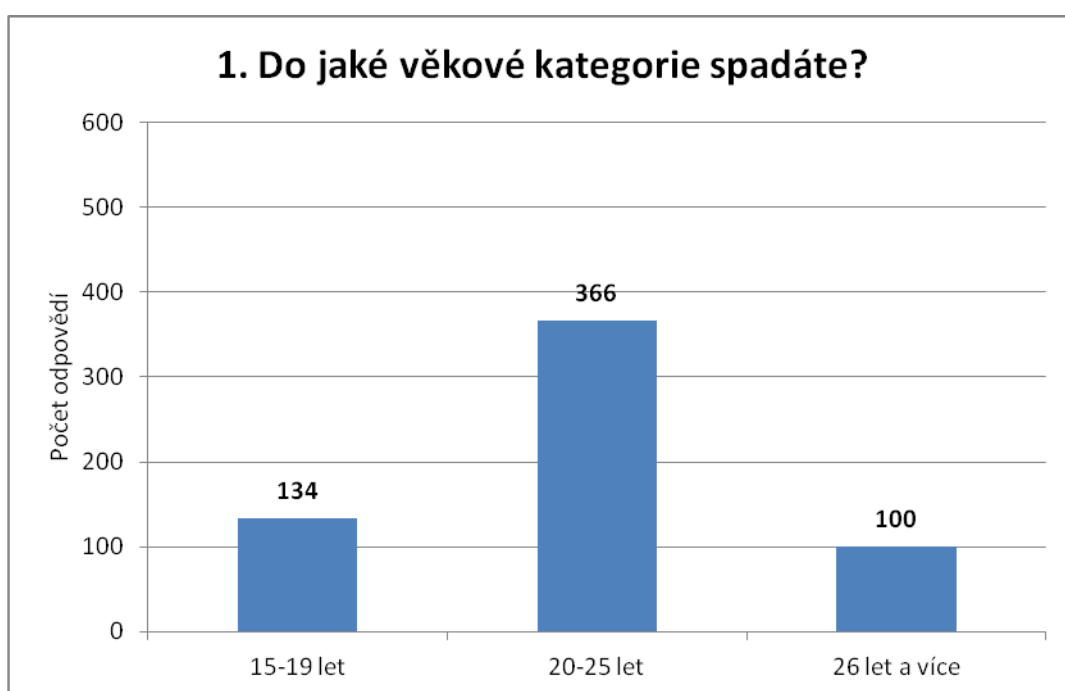
Druhý dotazník, určený pro lékaře z oboru gynekologie a praktického lékařství, byl vytvořen pomocí aplikace Google formuláře a odkaz následně odeslán lékařům z uvedených oborů do různých krajů České republiky. Do dotazníkové studie přispělo celkem 131 lékařů a všechny odpovědi jsou ve výsledcích zahrnuty. Dotazník se skládá z 8 otázek a stejně jako u předešlého dotazníku, byla poslední otázka (otázka č. 8) určena těm lékařům, kteří chtěli svůj názor více objasnit. V tomto případě bylo vybráno 11 nejzajímavějších příspěvků.

7. VÝSLEDKY

7.1 Dotazník pro dívky a ženy

Otázka č. 1: Do jaké věkové kategorie spadáte?

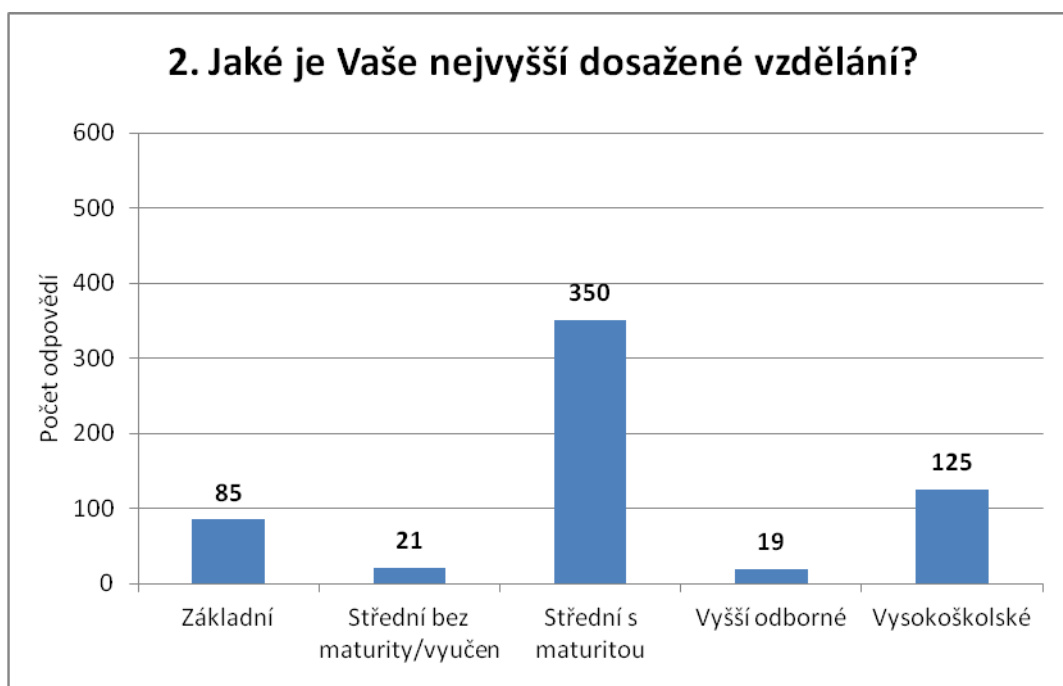
22 % dívek účastnicích se tohoto průzkumu je ve věku 15-19 let. Největší skupinu respondentek, což je 61 %, tvoří dívky ve věku 20-25 let. Zbýlých 17 % tvoří ženy ve věku 26 let a více. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 4.



Graf 4 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 1

Otázka č. 2: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

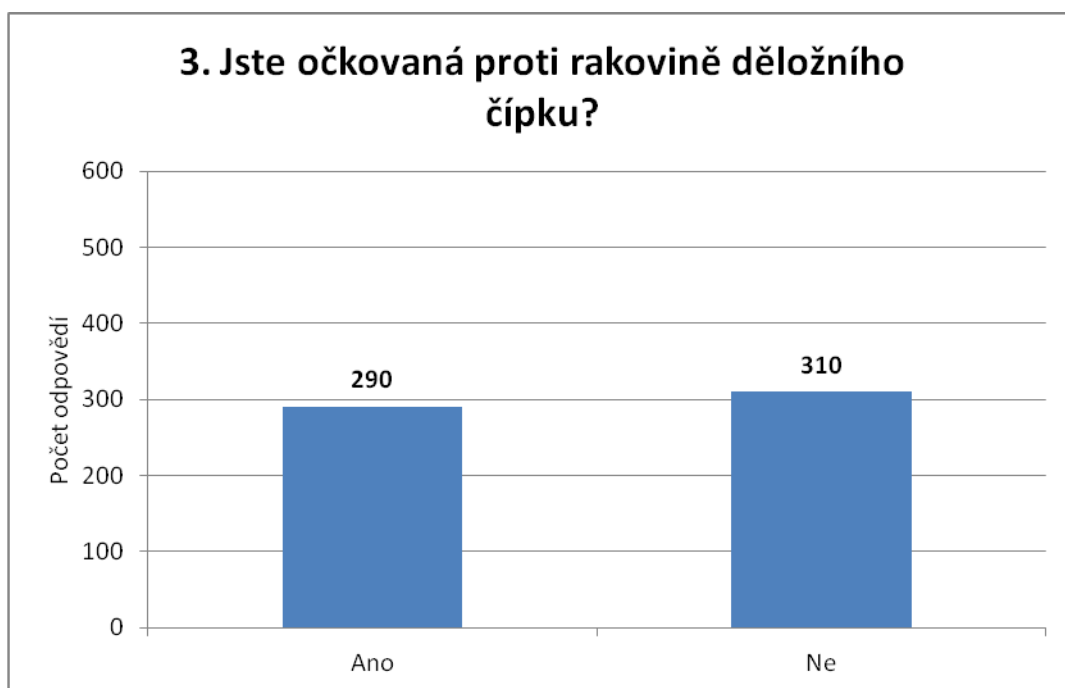
14 % dotazovaných žen a dívek má dokončené základní vzdělání. Střední školu bez maturity/vyučen má 4 % pacientek a střední školu s maturitou 58 %. Vyššího odborného vzdělání dosáhly 3 % a vysokoškolského 21 % dívek a žen. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 5.



Graf 5 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 2

Otázka č. 3: Jste očkovaná proti rakovině děložního čípku?

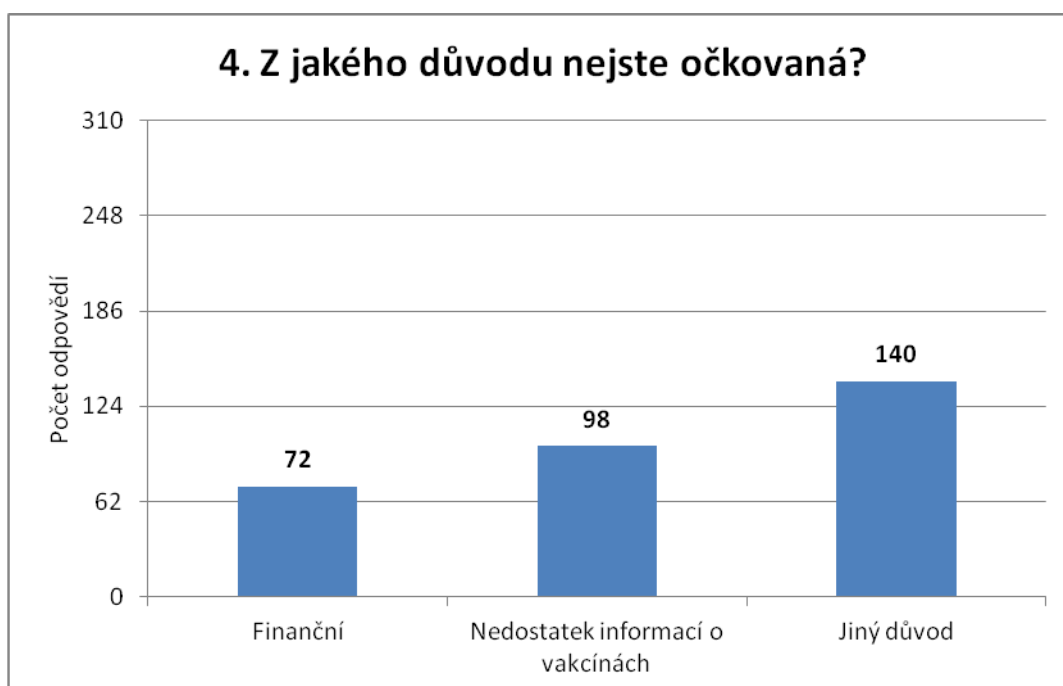
Z celkového počtu 600 dotazovaných je proti rakovině děložního čípku očkovaných 48 % a neočkovaných je 52 %. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 6.



Graf 6 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 3

Otázka č. 4: Z jakého důvodu nejste očkováná?

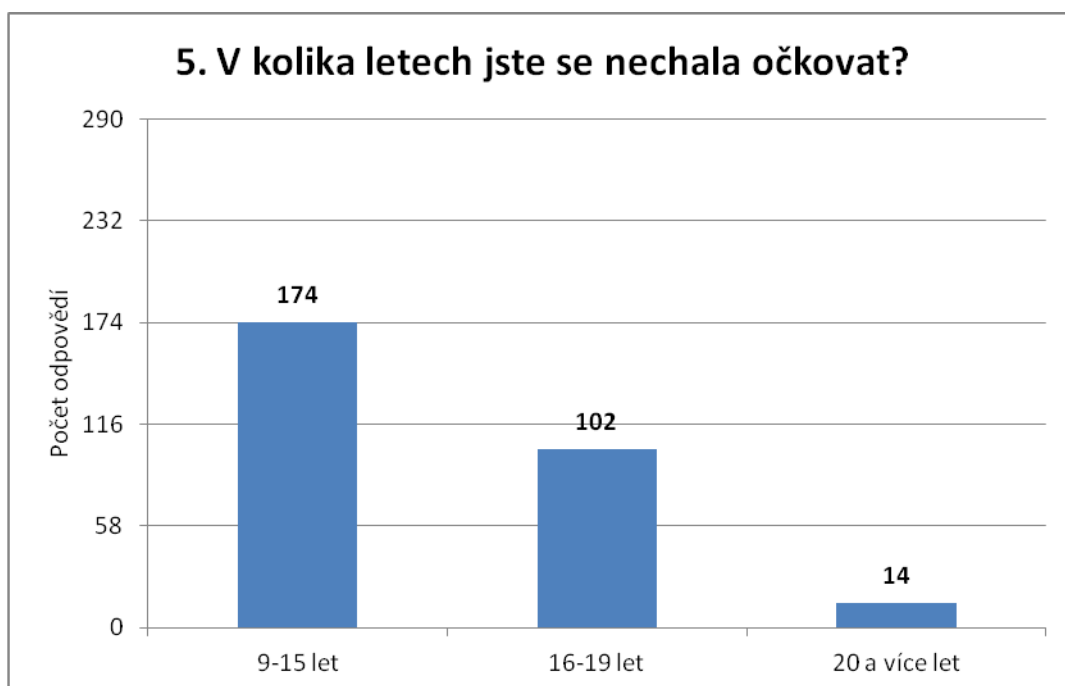
Na tuto otázku odpovídaly pouze neočkované dívky a ženy, což tedy zahrnovalo 310 respondentek. Z tohoto počtu 23 % odpovědělo, že nejsou očkovány z finančního důvodu. 32 % dotazovaných se domnívá, že je nedostatek informací o vakcínách, a z toho důvodu se pro vakcinaci nerozhodly. 45 % uvedlo, že mají jiný důvod, proč se pro očkování nerozhodly, například ze zdravotních důvodů, nebo také kvůli náboženství. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 7.



Graf 7 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 4

Otázka č. 5: V kolika letech jste se nechala očkovat?

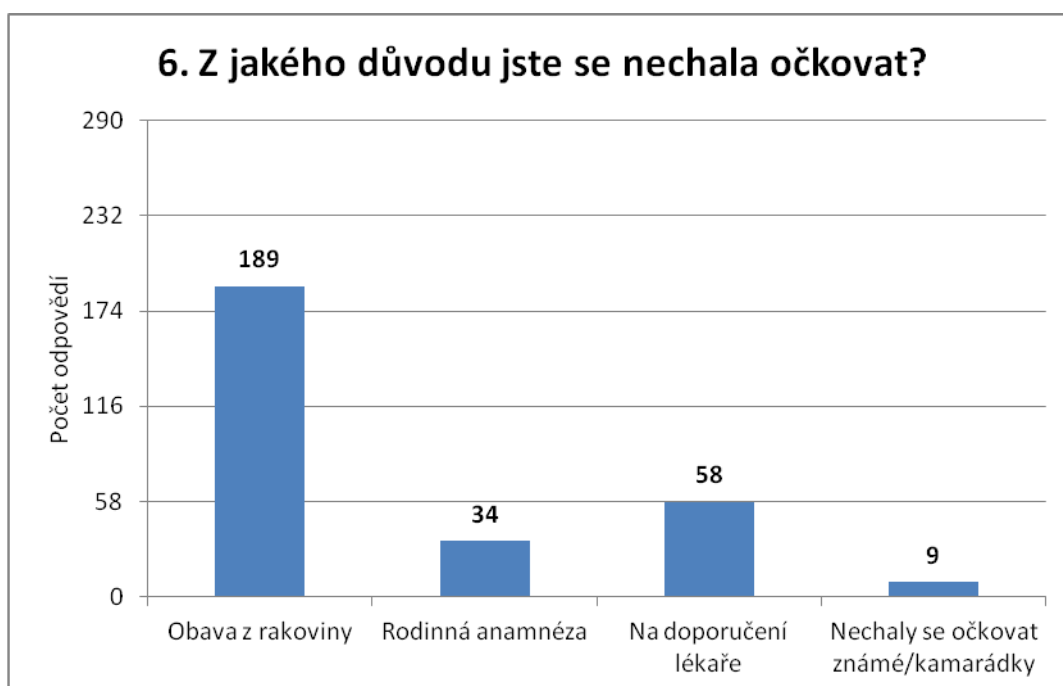
60 % z 290 očkovaných se nechalo vakcinovat ve věku 9-15 let a 35 % žen a dívek se nechalo vakcinovat v 16-19 letech. 5 % podstoupilo očkování v pozdějším věku, ve 20 a více letech. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 8.



Graf 8 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 5

Otázka č. 6: Z jakého důvodu jste se nechala očkovat?

Z 290 očkovaných 65 % dívek a žen podstoupilo očkování z důvodu obavy z rakoviny, pro prevenci před tímto onemocněním. 12 % dotazovaných se nechalo vakcinovat kvůli výskytu rakoviny v rodině, tedy kvůli rodinné anamnéze. Na doporučení lékaře se rozhodlo pro očkování 20 % a 3 % se nechaly očkovat proto, že jsou očkované jejich známé nebo kamarádky. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 9.



Graf 9 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 6

Otázka č. 7: Odkud víte o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku?

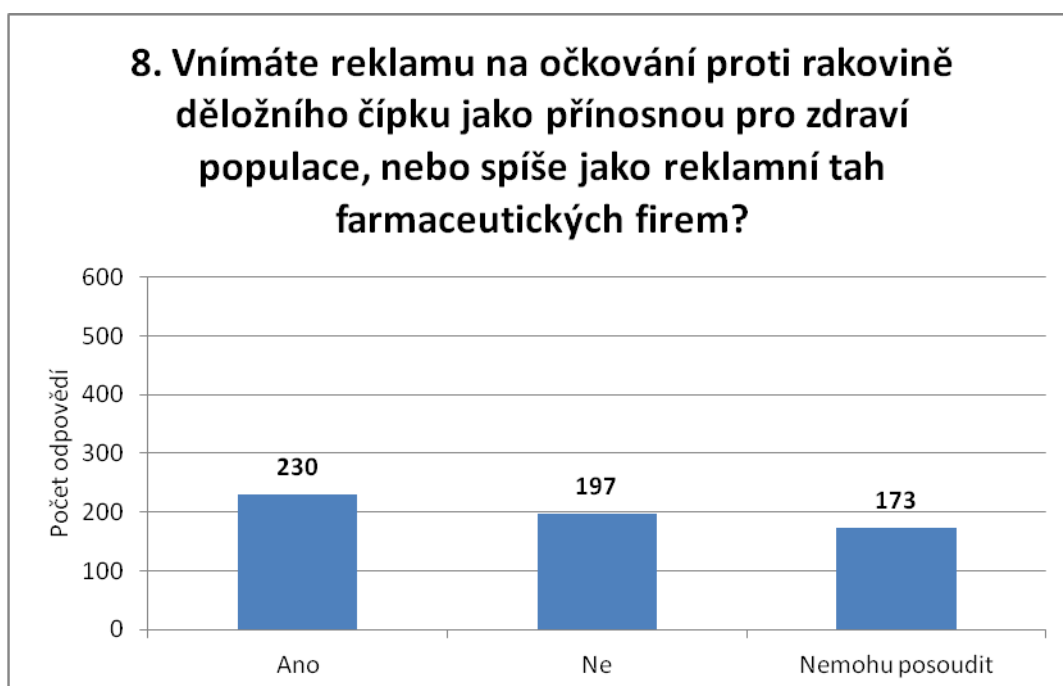
O možnosti očkování proti rakovině děložního čípku se 33 % dotazovaných dozvědělo od lékaře a 23 % od rodičů. Z reklamy, jako například reklamních letáků či televize, se o této možnosti dozvědělo 37 % žen a dívek. 7 % získalo informaci o možnosti očkování od svých kamarádek/známých a pouze jedna dívka o této možnosti nikdy neslyšela. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 10.



Graf 10 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 7

Otázka č. 8: Vnímáte reklamu na očkování proti rakovině děložního čípku jako přínosnou pro zdraví populace, nebo spíše jako reklamní tah farmaceutických firem?

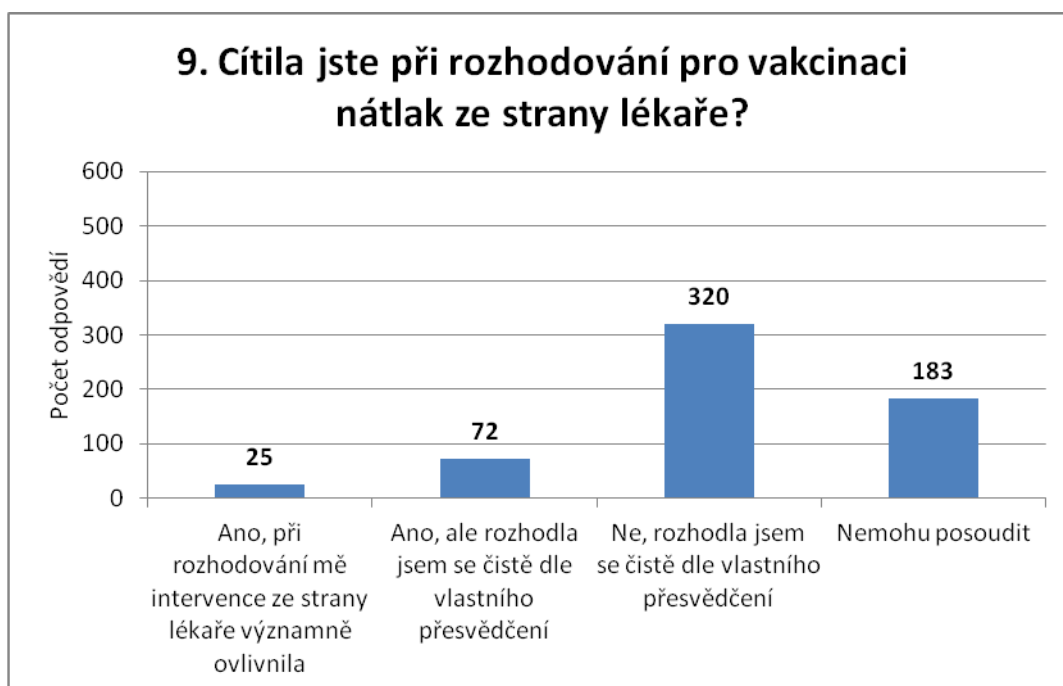
38 % respondentek vnímá reklamu na očkování proti rakovině děložního čípku jako přínosnou z hlediska prevence vzniku onemocnění. 33 % žen a dívek se domnívá, že se jedná spíše o reklamní tah farmaceutických firem a 29 % nemůže posoudit, zda se jedná o přínos z hlediska prevence nebo je zde zapojen spíše reklamní tah farmaceutických firem. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 11.



Graf 11 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 8

Otázka č. 9: Cítila jste při rozhodování pro vakcinaci nátlak ze strany lékaře?

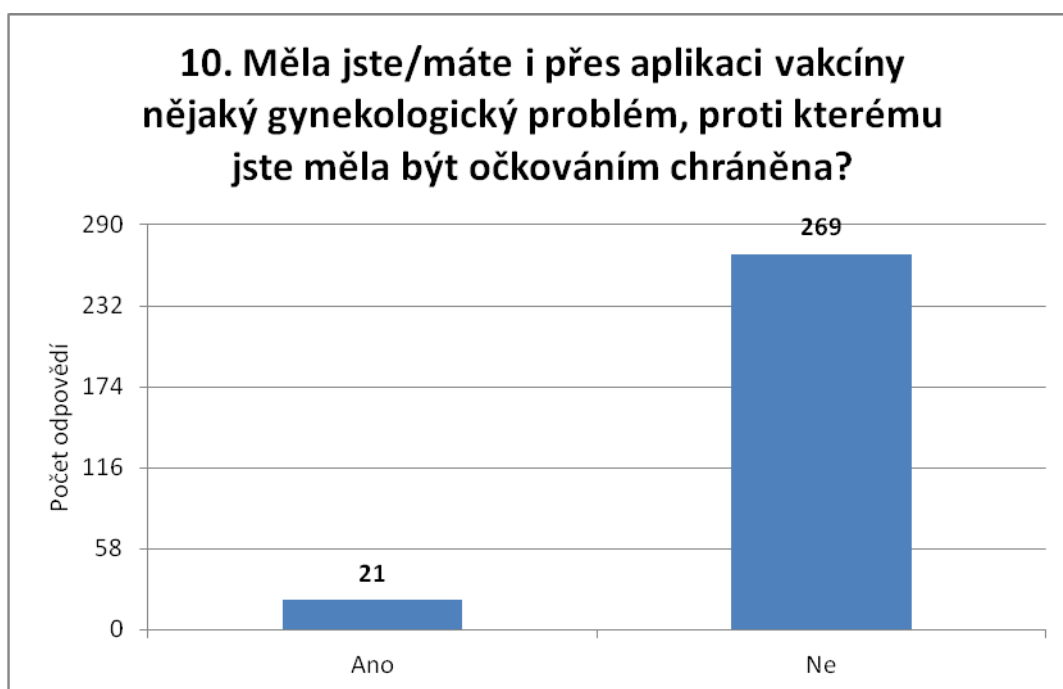
Z 600 dívek pouze 4% žen cítilo při rozhodování pro vakcinaci nátlak ze strany lékaře a tato intervence ze strany lékaře je významně ovlivnila. 12 % nátlak také cítilo, ale rozhodly se čistě dle vlastního přesvědčení. S nátlakem se nesetkalo 53 % a 31 % tuto situaci nemůže posoudit. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 12.



Graf 12 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 9

Otázka č. 10: Měla jste/máte i přes aplikaci vakcíny nějaký gynekologický problém, proti kterému jste měla být očkováním chráněna?

I přes aplikaci vakcíny se s gynekologickým problémem, proti kterému měly být chráněny, setkalo 7 % očkovaných z celkového počtu 290 respondentek. 93 % vakcinovaných se s žádným gynekologickým problémem, proti kterému měly být chráněny, nesetkalo. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 13.



Graf 13 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 10

Otázka č. 11: Máte-li nějaké doplňující poznámky, prosím vepište

Tuto otázku, týkající se doplňujících poznámek, vyplnilo 44 žen a dívek. Do bakalářské práce pak bylo vybráno 15 názorů, které nejen odrážejí relativně široké spektrum názorů, které v laické veřejnosti k tématu očkování panuje, ale také některé osobní zkušenosti pacientek s názory veřejnosti odborné.

1. *„Z finančního hlediska očkovaná nejsem, mám v plánu však ušetřit a nechat se očkovat. Z důvodu zdravotních problémů. Přijde mi, že lékaři ale nejsou dostatečně informováni.“*
2. *„Nejsem očkovaná, protože jsem si to z finančních důvodů nemohla dovolit...a když to bylo zadarmo – proplácela to pojišťovna, byla jsem již za věkovou hranicí. A i tak se nebojím, že bych tím mohla být postihnuta. Pokud se to stane, asi se to má stát.“*
3. *„Zpětně toho lituji, že nejsem očkovaná, jelikož v současnosti mám problém s děložním čípkiem.“*
4. *„Nejsem očkovaná, protože v té době, kdy se to objevilo, jsem už panna nebyla, takže to nemělo smysl. Potom jsem bohužel na konizaci byla, ale naočkovat jsem se poté už nenechala. Bála jsem se vedlejších účinků a nemělo to smysl, když mám stálého partnera.“*
5. *„Nejsem očkovaná, protože partnery nestřídám a už předpokládám, že střídat nebudu. Existují i jiná stejně či více nebezpečná onemocnění, která se dají chytit pravděpodobněji než rakovina děložního čípku.“*
6. *„Samozřejmě, že mám strach z rakoviny a ostatních věcí, proti kterým má toto očkování chránit, ale myslím si, že díky tomu, že je vakcína zcela nová, ještě nejsou zjištěny všechny její budoucí následky. Nikdo neví, co s ženami za pár let vakcína může udělat. Tohle mě na očkování děsí nejvíc.“*
7. *„Není zcela potvrzené, zda je na vině očkování, ale od aplikace vakcíny i po několika letech stále trpím nežádoucími účinky – zhoršení depresí, oslabená imunita.“*

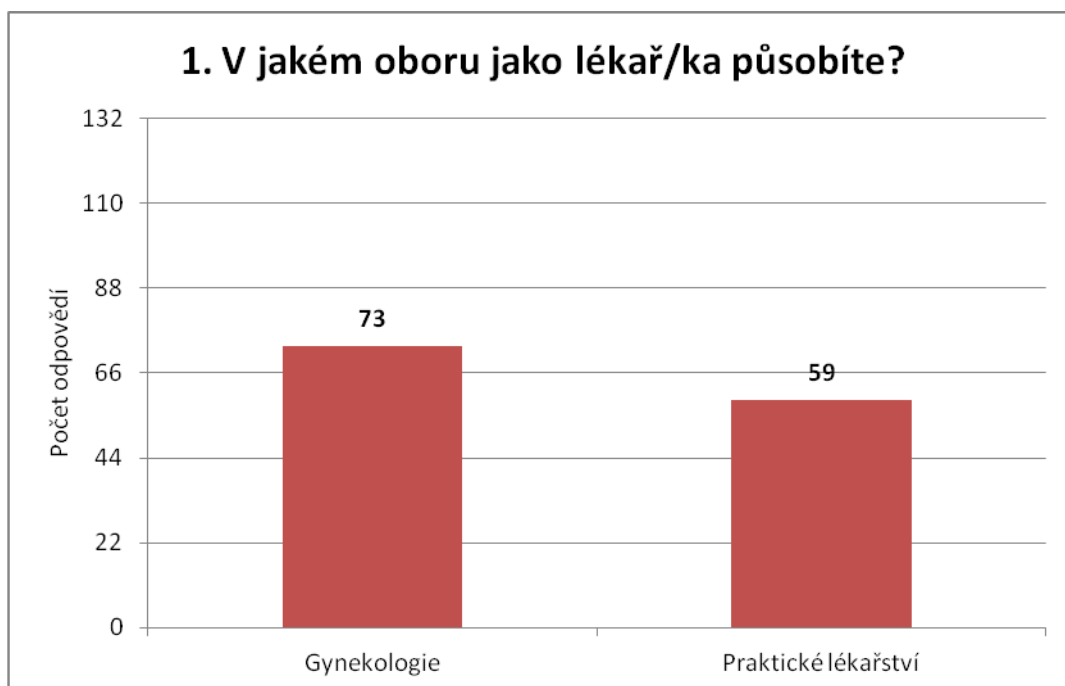
8. *„Diskutovala jsem o tom s gynekoložkou i s mojí praktickou lékařkou. Gynekoložka mě do očkování tlačila. Zatímco praktická lékařka mi radila spíše počkat (nebyla proti), poukázala na to, že je to poměrně nová vakcína a je pro, abych počkala, než se vyvine nějaká lepší s lepšími výsledky. Obecně jsem pro očkování (mám toho opravdu hodně) jen u téhle jsem váhala a rozhodla se ještě chvíli počkat, načíst odborné studie etc.“*
9. *„Měla jsem hraniční nález na čípku, který se ovšem „sám zastavil“ a já jsem toho názoru, že k tomu dopomohl mimo jiné fakt, že jsem byla ve svých 13 letech očkovaná vakcínou.“*
10. *„V nejvhodnější době pro očkování (před prvním pohlavním stykem kolem 15. roku) se o očkování proti rakovině děložního čípku nemluvílo. A ani lékařka se o tomto očkování při pravidelných prohlídkách nezmínila. Je fakt, že mé lékařce už v tehdejší době bylo hodně let. Tak ani nevím, zda o tom vůbec věděla, nebo měla jiný důvod, proč se o očkování nezmínila.“*
11. *„Mám dysplastické změny na čípku, ale podle cytologie je to v pořádku. Jen nevím, jestli je to v pořádku díky očkování nebo jestli se to objevilo po tom očkování.“*
12. *„Hodně věcí si nepamatuju, protože mi bylo asi 12, možná ještě míň. Ale s tím nátlakem lékaře jsem si vzpomněla na to, co říkala moje kamarádka, že její gynekoložka se jí na první prohlídce ptala, jestli je očkovaná a když jí řekla, že není, tak jí paní doktorka začala říkat jak je to špatně a jaká je to nezodpovědnost. Navíc kamarádka byla v té době ještě panna, takže bych to vnímala jako jasný nátlak lékaře.“*
13. *„Jsem proti tomuto očkování. Prodělala jsem lehkou konizaci děložního čípku a sám můj lékař mi řekl, že tato vakcína v podstatě není účinná (spíše většina očkovaných do roku podstupuje konizaci). Ale v očkovacím centru mi ji doslova nutili, a i když jsem řekla, že jsem po konizaci, tak mi tvrdili, že i tak je určitě vhodná...“*

14. *„Nenechala jsem se naočkovat, protože o to nemám zájem. Jedná se podle mě jen o marketingový tah a přesvědčování gynekologa mě ještě víc utvrdilo, abych do toho nešla. Nikdy jsem mého rozhodnutí nelitovala.“*
15. *„Asi polovina mých kamarádek očkovaná je, polovina není. Jediná kamarádka s přednádorovým stádiem na děložním čípku patří k těm očkovaným. Kromě toho krátce po očkování se u ní projevila epilepsie, o které jí lékaři říkají, že nevědí, proč ji má. Mojí důvěru v toto očkování to rozhodně neposílilo a byl to důvod, proč jsem ho pro sebe vyhodnotila jako zbytečné.“*

7.2 Dotazník pro lékaře

Otázka č. 1: V jakém oboru jako lékař/ka působíte?

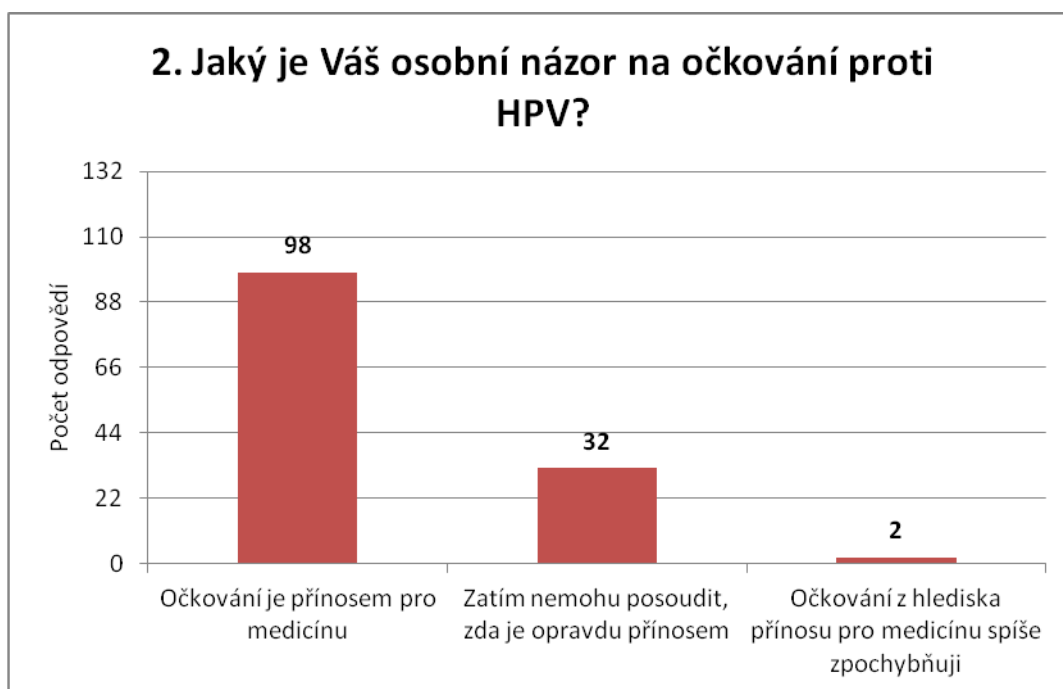
Z celkového počtu 131 lékařů působí v oboru gynekologie 55 % a 45 % pracuje jako praktický lékař/ka. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 14.



Graf 14 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 1

Otázka č. 2: Jaký je Váš osobní názor na očkování proti HPV?

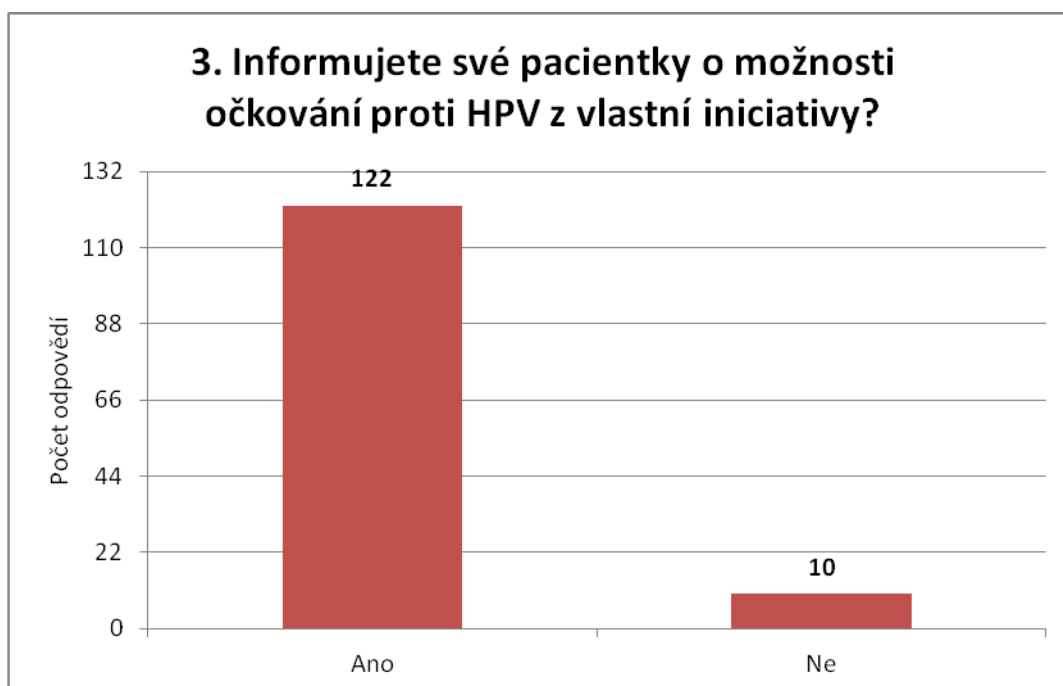
74 % lékařů se domnívá, že očkování je velkým přínosem pro medicínu. 24 % lékařů zatím nemůže posoudit, zda to tak opravdu je a 2 % zpochybňují, že je očkování proti HPV přínosem pro medicínu. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 15.



Graf 15 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 2

Otázka č. 3: Informujete své pacientky o možnosti očkování proti HPV z vlastní iniciativy?

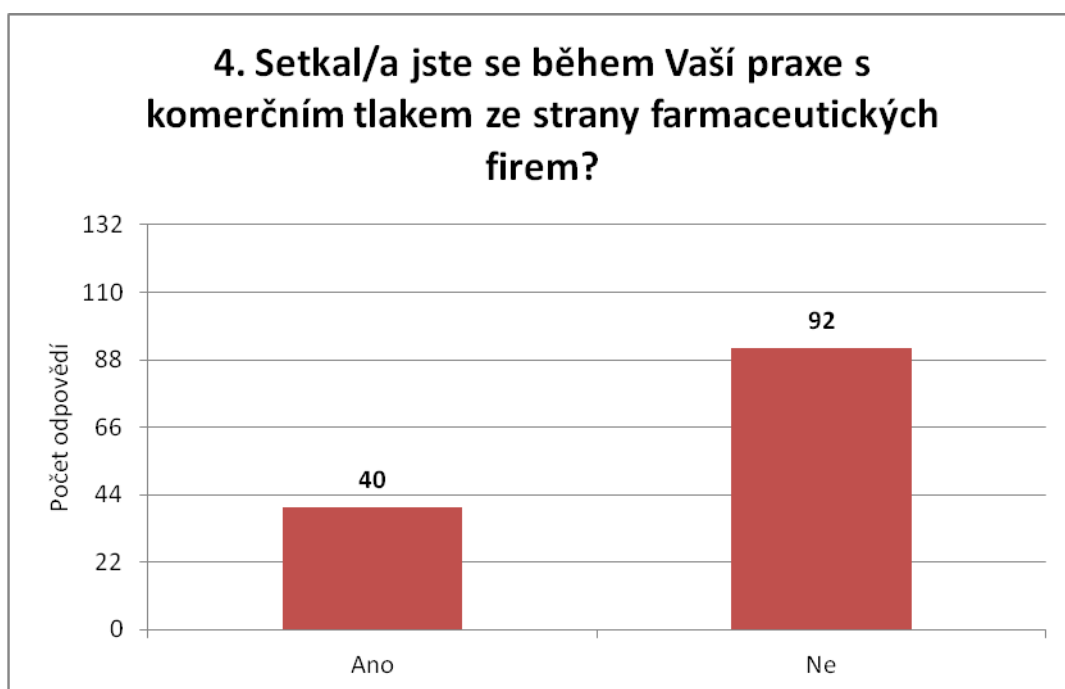
92 % lékařů informuje své pacientky z vlastní iniciativy. Pouze 8 % neinformuje své pacientky z vlastní iniciativy, ale jenom pokud samy projeví zájem o vakcinaci. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 16.



Graf 16 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 3

Otázka č. 4: Setkal/a jste se během Vaší praxe s komerčním tlakem ze strany farmaceutických firem?

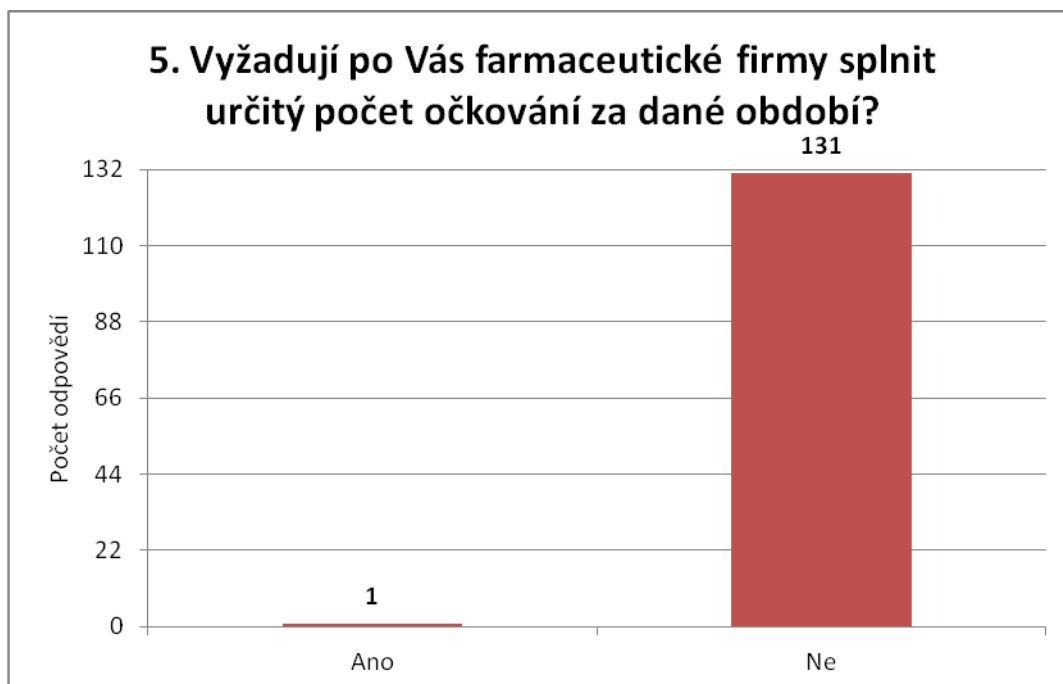
S komerčním tlakem ze strany farmaceutických firem se během své praxe setkala 30 % lékařů. Naproti tomu 70 % se s komerčním tlakem ze strany farmaceutických firem nikdy nesetkalo. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 17.



Graf 17 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 4

Otázka č. 5: Vyžadují po Vás farmaceutické firmy splnit určitý počet očkování za dané období?

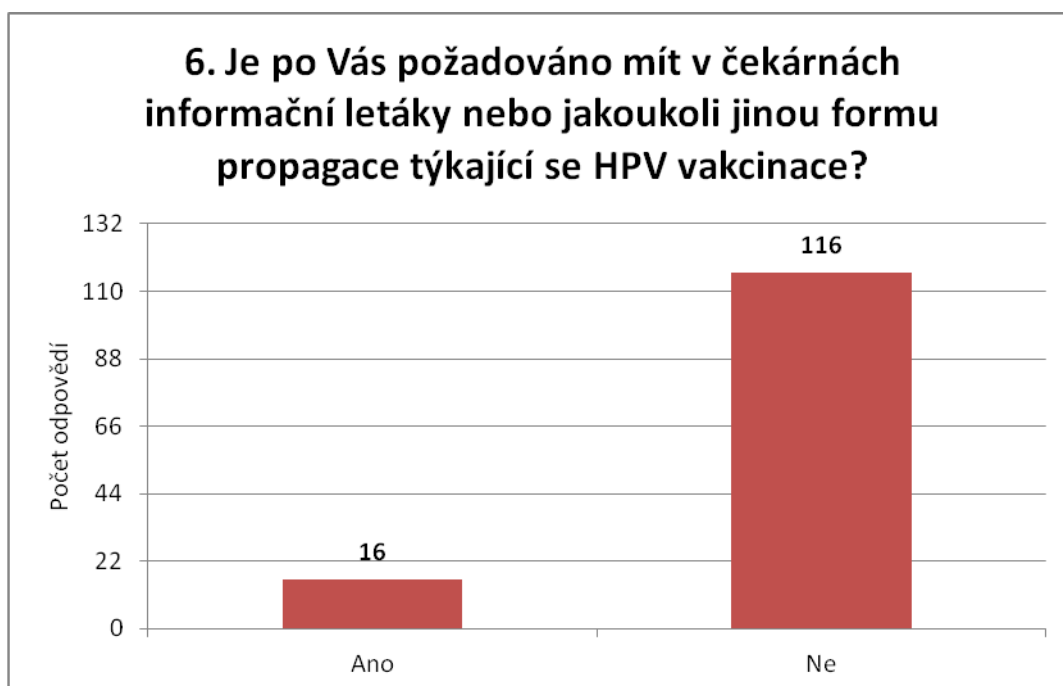
99 % lékařů odpovědělo, že nemají zkušenost s takovými požadavky farmaceutických firem. Pouze 1 % má s tímto zkušenost. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 18.



Graf 18 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 5

Otázka č. 6: Je po Vás požadováno mít v čekárnách informační letáky nebo jakoukoli jinou formu propagace týkající se HPV vakcinace?

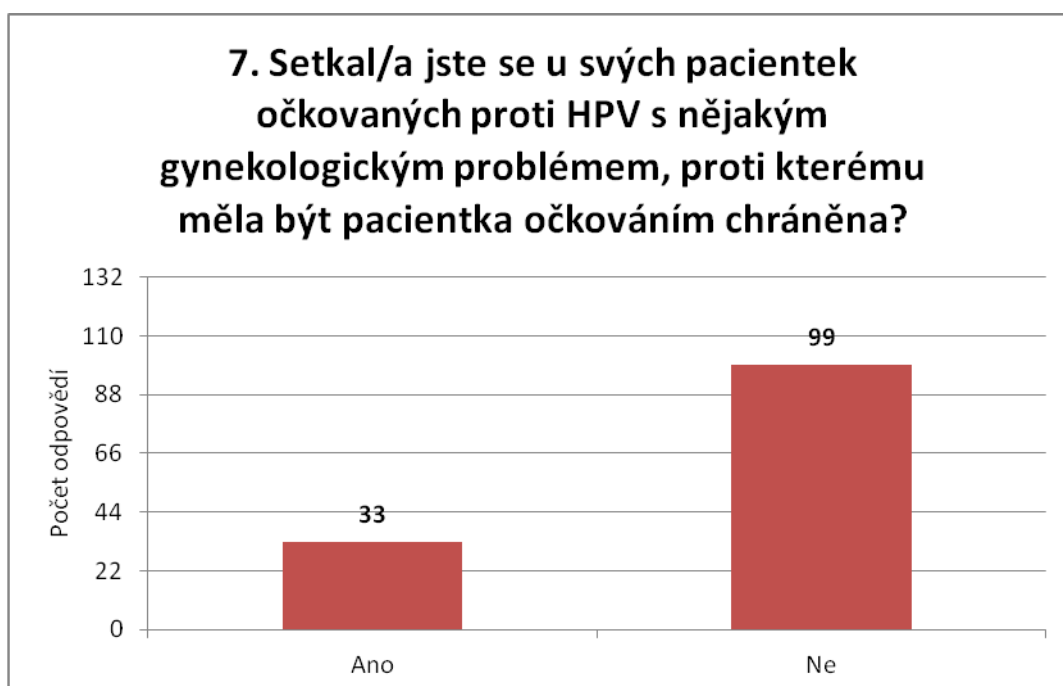
12 % lékařů odpovědělo, že je po nich požadováno mít v čekárnách informační letáky, avšak 88 % lékařů tento fakt nepotvrdilo. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 19.



Graf 19 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 6

Otázka č. 7: Setkal/a jste se u svých patientek očkováných proti HPV s nějakým gynekologickým problémem, proti kterému měla být pacientka očkováním chráněna?

Z celkového počtu 132 lékařů odpovědělo na tuto otázku kladně 25 % a 75 % lékařů odpovědělo, že se u patientek nesetkali s gynekologickým problémem, proti kterému měla být pacientka očkováním chráněna. Všechny odpovědi jsou uvedeny níže v grafu 20.



Graf 20 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 7

Otázka č. 8: Máte-li nějaké doplňující poznámky, prosím vepište

Poslední otázku dotazníku vyplnilo 20 lékařů. Do práce bylo vybráno 11 nejzajímavějších příspěvků obohacujících tuto problematiku.

1. *„Ohledně komerčních tlaků musím říct, že já osobně se jimi nenechám ovlivňovat, jedním jen na základě svého lékařského názoru.“*
2. *HPV vakcinaci je nutné všemožně podporovat, nikoliv strašit lidi nežádoucími účinky a postranními komerčními zájmy firem.“*
3. *„Je pravdou, že na definitivní hodnocení výsledků očkování je ještě brzy, nicméně je to velká naděje. Příslibem pozitivního efektu pro celou populaci žen je zlepšení prognózy u žen, které byly operovány pro pokročilou prekancerózu či incipientní karcinom cervixu a před operací absolvovaly aspoň částečné očkování proti HPV (2 z 3 aplikací). Nezodpovězenou otázkou je samozřejmě, mimo trvalost účinnosti očkování, také selekční tlak na HPV. Co se komerčního tlaku firem týká, nelze mluvit o neetickém chování. Omezující se na sponzorování vzdělávacích akcí a v jejich rámci na propagaci očkování.“*
4. *„Očkování proti HPV infekci považuji za velmi přínosné. Kdo se staví proti očkování, není správně informovaný. Kdo z těchto lidí viděl umírat mladé pacientky na tuto nemoc? Zbytečně!!! Já jsem několik pacientek za své praxe viděla umírat a starala jsem se o ně. Proto očkování vítám. Jednoznačně. Navíc jsou pacientky chráněny před rakovinou konečníku. Také to není ojedinělé.“*
5. *„Očkování proti HPV je pravděpodobně jedinou t.č. dostupnou primární prevencí nejen rakoviny děložního čípku.“*
6. *„Myslím, že je to pro pacientky přínos, výsledky by se měly dostavit s odstupem času.“*
7. *„I jako pediatr podle reakcí gynekologů považuji toto očkování za jedno z nejdůležitějších. Chrání i proti prekancerózám čípku u mladých žen, kdy konizace čípku např. kolem věku 25 let ženy může ohrozit kvalitu gravidity a tím i plodu dnes v běžně budoucím těhotenství. Statisticky narůstají spontánní potraty a předčasné porody nedonošených dětí.“*

8. *„Jsem praktická lékařka pro děti a dorost – tudíž se u mých očkováných pacientek s gyn. problémy nesetkávám nijak často, ve vztahu k očkování nevím o žádném. Přínos očkování se podle mého projeví až za delší dobu – při srovnání výskytu karcinomu děložního hrdla ev. konečníku u očkované a neočkované skupiny.“*
9. *„Očkování a nejen proti HPV považuji za velmi přínosné a domnívám se, že je velmi matoucí pro veřejnost spousta mediálních informací, které jsou velmi často zkreslené a nezakládají se na pravdě.“*
10. *„V ambulanci letáky mám, ale ne kvůli tlaku firem, ale vzhledem k tomu, že chci své pacientky upozornit, že existuje možnost, jak se chránit proti nemoci, která u žen velmi často způsobuje úmrtí.“*
11. *„Je to jeden z nejvýznamnějších objevů současné medicíny.“*

8. DISKUZE

Rakovina děložního čípku je zhoubné nádorové onemocnění. Jedná se o druhé nejčastější onkologické onemocnění u žen na celém světě hned po karcinomu prsu. Na vzniku se může podílet řada rizikových faktorů. Nejvýznamnějším faktorem je však perzistující infekce rizikovými typy lidských papilomavirů. HPV je velice rozšířený virus napadající jak ženy, tak muže. Člověka infikuje více jak 120 typů HPV. Pro genitální trakt má význam přibližně 40 typů HPV s různým onkogenním potenciálem. Nejnovějším ochranou proti této infekci je očkování proti HPV. Jedná se o první protinádorové vakcíny [1, 3, 7, 9]. V dnešní době jsou na českém trhu dostupné tři vakcíny- Cervarix, Silgard a Gardasil 9.

Největší věkovou skupinou, která se do dotazníkové studie, týkající se očkování proti HPV, zařadila, byla skupina dívek ve věku 20-25 let a skupina s nejvyšším dosaženým vzděláním „střední školy s maturitou“. Původní předpoklady nízké proočkovanosti dívek a žen v populaci z důvodu vysoké ceny vakcíny se nepotvrdily. Proplácení očkování dívkám ve věku 13-14 let je zavedeno poměrně krátce, a tak řada dívek už je mimo tuto věkovou hranici. Z relativně velkého souboru respondentek (600) však panuje poměrně vyrovnaný poměr 48 % očkovaných a 52 % neočkovaných. Přestože hlavním důvodem, proč se některé ženy pro vakcinaci nerozhodly, je například zdravotní stav či náboženství, takřka jedna třetina neočkovaných stále hodnotí informace, které jsou jim poskytnuty k tématu očkování, za nedostačující.

V souboru očkovaných bylo 60 % žen vakcinováno ve věku 9-15 let, což odpovídá nejvhodnější době pro očkování stanovené odbornou veřejností [41]. Pouze 5 % žen se nechalo očkovat ve věku více jak 20 let, a to pravděpodobně z finančních důvodů (dle přímých odpovědí v otázce č. 11). Jednoznačně hlavním hlediskem pro vakcinaci je dle dotazníků obava z rakoviny.

Pacientky jsou o možnosti očkování informované nejvíce z reklamy, a poté od lékařů. Lze předpokládat, že se o očkování dozvěděly z různých zdrojů současně, za primární zdroj informací (tedy podnětů k očkování) však byla vyžadována výhradně jedna odpověď. Výsledky dotazníkového hodnocení dále naznačují, že povědomí laické veřejnosti o očkování proti HPV je relativně široké. Z pohledu statistiky je reakce

dotazovaných dívek a žen na reklamu na očkování proti rakovině děložního čípku téměř vyrovnaná. 38 % respondentek shledává v reklamě přínos z hlediska prevence, 33 % se domnívá, že se jedná spíše o reklamní tah farmaceutických firem a 29 % pacientek nemůže posoudit, jak na ně reklama působí.

Více jak polovina dotazovaných necítila nátlak ze strany lékaře. Je tu však určité procento pacientek, na které byl nátlak vyvíjen. Tento fakt může také potenciálně přispět ke zvýšení nedůvěry v toto očkování. Lékař by měl brát v potaz rozhodnutí pacientky, ať už s ním souhlasí či nikoliv. I přes zmiňovaný fakt, 53 % respondentek udává, že se nechalo očkovat čistě z vlastního přesvědčení.

Dle odpovědí 290 očkovanych pacientek, celých 93 % netrpělo nebo netrpí žádným gynekologickým problémem, proti kterému měly být očkováním chráněny, což může poukazovat na skutečný přínos očkování. Zbývající ženy, které gynekologickými problémy trpěly či trpí, mohou patřit k pacientkám očkováným v pozdějším věku, a proto jsou náchylnější k onemocnění i přes uskutečněnou vakcinaci. S největší pravděpodobností tedy byly očkovány až po zahájení sexuálního života, kdy tělo již přijde do styku s infekcí HPV [1].

Ve volných formách odpovědí (otázka č. 11) panují velice různorodé názory. Některé ženy litují, že nejsou očkovány, jiné by se naopak znovu pro vakcinaci nerozhodly a další skupinu tvoří ženy, které jsou za očkování rády. Tyto výsledky poukazují na fakt, že v laické populaci panuje relativně široké spektrum názorů na tuto problematiku, a není tedy možné vyvodit jasný závěr. Zajímavým zjištěním je pak skutečnost, že i přes nadpoloviční počet žen, které se pro očkování rozhodly čistě z vlastního přesvědčení (viz výše), řada respondentek připouští, že informovanost z hlediska HPV vakcinace a zkušenosti s vakcínou v populaci by mohly být rozsáhlejší.

Dotazníkem pro odbornou veřejnost bylo osloveno 132 lékařů, 73 lékařů z oboru gynekologie a 59 z oboru praktického lékařství. Jejich odpovědi se poměrně shodují, vždy jedna odpověď výrazně převyšuje. Z dotazníkové studie vyplývá, že 74 % lékařů shledává očkování velkým přínosem pro medicínu a v účinnost očkování věří.

Za pozitivní fakt lze shledat, že 92 % lékařů informuje pacientky o možnosti očkování z vlastní iniciativy. Dokonce někteří lékaři v otázce č. 8 (volná forma

odpovědi) uvedli, že je jejich povinností informovat o očkování, i když se jedná o očkování nepovinné. V tomto případě je potřeba slovo „povinnost“ chápat jako dobrou vůli lékaře chránit své pacientky. Je třeba podotknout, že řada lékařů své pacientky informuje z toho důvodu, že v médiích jsou někdy uváděny informace neúplně či částečně zkresleně a jejich vysvětlením může dojít k objasnění problematiky a lepšímu pochopení pacientkou.

S komerčním tlakem ze strany farmaceutických firem se během své praxe setkala 30 % lékařů, částečný tlak v této oblasti tedy vnímán je. Obecně však lze hovořit o svobodné volbě lékaře z hlediska preskripce i případné propagace očkovacích látek v podobě informativních letáků.

S gynekologickým problémem, proti kterému měly být pacientky očkováním chráněny, se setkala čtvrtina lékařů. Toto číslo, byť relativně vyšší, v porovnání s odpovědí respondentek laické veřejnosti (viz výše), stále poukazuje na relativně vysokou účinnost očkování.

V závěrečné otázce s možností volné odpovědi se názory lékařů jednoznačně shodují. Většina z 20 lékařů, kteří svůj názor ve zmíněné otázce rozšířili, se shoduje, že vakcína je velkou nadějí a přínosem pro medicínu. Na účinnost vakcíny lékaři poukazují také z hlediska ochrany před dalšími onemocněními, jako je rakovina konečníku, vaginy, vulvy, karcinom hlavy a krky či genitální bradavice, tedy další pozitivní dopady vakcinace, které lze rovněž podložit řadou odborných prací [7, 9, 43]. Někteří z nich se však s opatrností domnívají, že na definitivní hodnocení skutečné účinnosti vakcíny proti rakovině děložního čípku, je ještě brzy.

Většina lékařů oslovených v dotazníkové studii o účinnosti vakcíny nepochybuje a jsou přesvědčeni, že skutečný přínos tohoto očkování se projeví až v budoucích letech. Názor odborné veřejnosti ČR je rovněž v souladu s výsledky odborných studií týkajících se preventivního programu očkování proti HPV v zahraničí.

V roce 2007 zahájila australská vláda školní očkovací program proti HPV, který byl zaměřen na dívky ve věku 12 až 13 let, do roku 2009 se také mohly zdarma nechat očkovat ženy ve věku 13-26 let. Díky tomuto programu došlo ve vysoké míře k pokrytí cílové populace, a to více než 70 %. Účinnost očkovací látky již nyní přináší pozitivní

výsledky. Byl zaznamenán až 77 % pokles výskytu infekce HPV u žen v produktivním věku, více než 90 % pokles genitálních bradavic a vysoké snížení cervikálních lézí v této věkové skupině. Uvedené změny nastaly v zemi rychleji a ve větší míře než bylo očekáváno. Výše uvedené poznatky by měly podpořit další země k tomu, aby Austrálii následovaly s cílem snížit neoplazie související s HPV po celém světě [61, 62].

9. ZÁVĚR

Existuje řada preventivních opatření proti HPV, primární prevencí je však očkování proti rakovině děložního čípku. V ČR jsou v současnosti registrované 3 vakcíny: Silgard, Cervarix a Gardasil 9.

Z dotazníkové studie vyplývá, že z pohledu lékařů se vakcína proti HPV jeví jako lékařsky přínosná (v její účinnost věří 74 % z nich) a všeobecně není lékaři shledána jako komerční záležitost. Skutečný přínos a pozitivní dopad na zdraví populace jsou však odbornou veřejností očekávány až postupem času, pravděpodobně z důvodu očekávaného vzrůstu proočkovanosti populace.

Názor žen a dívek laické veřejnosti naopak není jednoznačný. Důvodem může být i skutečnost, že tyto ženy zpravidla nenahlízejí na problematiku HPV očkování z pohledu odborníka. Jsou ovlivněny subjektivními pocity získanými přečtením článku v neodborném časopise, z chování lékaře, z informací v médiích apod. Všechny tyto faktory mohou rozhodování značně ovlivnit. I přes jisté výhrady k nedostatečné informovanosti týkající se tematiky očkování a očkovacích látek, bezmála 50 % dotazníkových respondentek očkování proti rakovině děložního čípku podstoupilo.

Kolem očkování proběhla již řada kauz, poukazujících na možné nežádoucí účinky podaných vakcín či bezpečnost samotného očkování proti HPV, vždy však končí závěrem, že celkový přínos očkování převyšuje nad jeho rizikem.

10. PŘÍLOHY

10.1 Dotazník pro dívky a ženy

Otázka č. 1: Do jaké věkové kategorie spadáte?

- a) 15-19 let
- b) 20-25 let
- c) 26 let a více

Otázka č. 2: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

- a) Základní
- b) Střední bez maturity/vyučen
- c) Střední s maturitou
- d) Vyšší odborné
- e) Vysokoškolské

Otázka č. 3: Jste očkována proti rakovině děložního čípku?

- a) Ano
- b) Ne

Otázka č. 4: Z jakého důvodu nejste očkována? (vyplňte pouze v případě, pokud NEJSTE očkována)

- a) Finanční
- b) Nedostatek informací o vakcínách
- c) Jiný důvod (zdravotní, náboženství...)

Otázka č. 5: V kolika letech jste se nechala očkovat? (vyplňte v případě, že JSTE očkována)

- a) 9-15 let
- b) 16-19 let

- c) 20 a více let

Otázka č. 6: Z jakého důvodu jste se nechala očkovat? (vyplňte pouze v případě, že JSTE očkovaná)

- a) Obava z rakoviny (prevence)
- b) Rodinná anamnéze (výskyt rakoviny v rodině)
- c) Na doporučení lékaře
- d) Nechaly se očkovat známé/kamarádky

Otázka č. 7: Odkud víte o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku?

- a) Od lékaře
- b) Od rodičů
- c) Z reklamy (televize, reklamní letáky...)
- d) Od kamarádek/známých
- e) Nikdy jsem o této možnosti očkování neslyšela

Otázka č. 8: Vnímáte reklamu na očkování proti rakovině děložního čípku jako přínosnou pro zdraví populace, nebo spíše jako reklamní tah farmaceutických firem?

- a) Ano, reklama je přínosná z hlediska prevence vzniku onemocnění
- b) Ne, jedná se spíše o reklamní tah farmaceutických firem
- c) Nemohu posoudit

Otázka č. 9: Cítla jste při rozhodování pro vakcinaci nátlak ze strany lékaře?

- a) Ano, při rozhodování mě intervence ze strany lékaře významně ovlivnila
- b) Ano, ale rozhodla jsem se čistě dle vlastního přesvědčení
- c) Ne, rozhodla jsem se čistě dle vlastního přesvědčení
- d) Nemohu posoudit

Otázka č. 10: Měla jste/máte i přes aplikaci vakcíny nějaký gynekologický problém, proti kterému jste měla být očkováním chráněna? (vyplňte pouze v případě, že JSTE očkovaná)

a) Ano

b) Ne

Otázka č. 11: Máte- li nějaké doplňující poznámky, prosím vepište

.....

10.2 Dotazník pro lékaře

Otázka č. 1: V jakém oboru jako lékař/ka působíte?

- a) Gynekologie
- b) Praktické lékařství

Otázka č. 2: Jaký je Váš osobní názor na očkování proti HPV?

- a) Očkování je velkým přínosem pro medicínu
- b) Zatím nemohu posoudit, zda je opravdu přínosem
- c) Očkování z hlediska přínosu pro medicínu spíše zpochybňuji

Otázka č. 3: Informujete své pacientky o možnosti očkování proti HPV z vlastní iniciativy?

- a) Ano, informuji je o této možnosti
- b) Ne, pouze pokud pacientka sama projeví zájem o vakcinaci

Otázka č. 4: Setkal/a jste se během Vaší praxe s komerčním tlakem ze strany farmaceutických firem ohledně očkování proti HPV?

- a) Ano
- b) Ne

Otázka č. 5: Vyžadují po Vás farmaceutické firmy splnit určitý počet očkování za dané období?

- a) Ano
- b) Ne

Otázka č. 6: Je po Vás požadováno mít v čekárnách informační letáky nebo jakoukoli jinou formu propagace týkající se HPV vakcinace?

- a) Ano
- b) Ne

Otázka č. 7: Setkal/a jste se u svých pacientek očkovaných proti HPV s nějakým gynekologickým problémem, proti kterému měla být pacientka očkováním chráněna?

a) Ano

b) Ne

Otázka č. 8: Máte-li nějaké doplňující poznámky, prosím vepište

.....

11. ZKRATKY

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agentura pro bezpečnost zdravotních produktů
CA 125	Carcinoma antigen 125, tumorový antigen 125
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Centrum pro kontrolu a prevenci chorob
CEA	Carcinoembryonic antigen, karcinoembryonální antigen
CGIN	Glandular cervical intraepithelial neoplasia, cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia, cervikální intraepiteliální neoplazie
CRPS	Complex regional pain syndrom, komplexní regionální bolestivý syndrom
CYFRA-21-1	Cytokeratin fragment 21-1, cytokeratinový fragment 21-1
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
dsDNA	Double-stranded DNA, dvouvláknová DNA
EMA,EMA	European Medicines Agency, Evropská léková agentura
FDA	Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
HG	High-grade, vysoký stupeň
HIV	Human immunodeficiency virus, virus lidské imunodeficiency
HPRA	Health Products Regulatory Authority
HPV	Human papillomavirus, lidský papilomavirus
HR	High-risk, vysokorizikový
HSE	Health and Safety Executive, Organizace pro zdraví a bezpečnost
HSV-2	Herpes simplex virus 2

LG	Low-grade, nízký stupeň
LR	Low-risk, nízkorizikový
PAP	Stěr z děložního hrdla zpracovaný podle George Papanicolaoua
PCR	Polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
POTS	Postural orthostatic tachycardia syndrome, posturální ortostatický tachykardický syndrom
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků
pRb	Retinoblastoma protein, retinoblastomový protein
SCCA	Squamous cell carcinoma antigen, antigen skvamózních nádorových buněk
SIL	Squamous intraepithelial lesion, skvamózní intraepiteliální léze
STD	Sexual transmitted disease, sexuálně přenosná onemocnění
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting Systém, Systém hlášení nežádoucích účinků vakcinace
VLPs	Virus-like particles, virům podobné částice
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

12. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – Dělení HPV podle onkogenního potenciálu	12
Tabulka 2 – Výskyt HPV v nádorech	13
Tabulka 3 – Přehled výběru vakcíny využívané k plošnému očkování v jednotlivých státech....	32
Tabulka 4 – Očkovací schéma vakcíny Cervarix	33
Tabulka 5 – Očkovací schéma vakcíny Silgard.....	33
Tabulka 6 – Očkovací schéma vakcíny Gardasil 9	34

13. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Lokalizace děložního čípku	10
Obrázek 2 – Struktura genomu HPV	15
Obrázek 3 – Schéma lidského papilomaviru	16
Obrázek 4 – Životní cyklus HPV	17
Obrázek 5 – Vztah mezi HPV infekcí a rozvojem prekanceróz a karcinomu děložního hrdla	22
Obrázek 6 – Silgard.....	35
Obrázek 7 – Cervarix	37
Obrázek 8 – Gardasil 9	38

14. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 – Věková struktura populace patientek	18
Graf 2 – Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa	19
Graf 3 – Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi v Evropě	20
Graf 4 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 1.....	43
Graf 5 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 2.....	44
Graf 6 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 3.....	45
Graf 7 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 4.....	46
Graf 8 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 5.....	47
Graf 9 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 6.....	48
Graf 10 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 7.....	49
Graf 11 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 8.....	50
Graf 12 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 9.....	51
Graf 13 – Grafické znázornění odpovědí dívek a žen na otázku č. 10.....	52
Graf 14 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 1.....	56

Graf 15 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 2.....	57
Graf 16 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 3.....	58
Graf 17 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 4.....	59
Graf 18 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 5.....	60
Graf 19 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 6.....	61
Graf 20 – Grafické znázornění odpovědí lékařů na otázku č. 7.....	62

15. POUŽITÉ ZDROJE

1. CHLÍBEK, Roman, Jan SMETANA a Pavel KOSINA. *Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR*. Olomouc : Solen, 2010. str. 122. ISBN 978-80-87327-28-9.
2. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2 - Druhé, upravené a doplněné vydání*. Praha : Grada, 2002. str. 488. ISBN 80-247-0143-X.
3. ROB, Lukáš, Alois MARTAN, Karel CITTEBART et al. *Gynekologie - Druhé, doplněné a přepracované vydání*. Praha : Galén, 2008. str. 319. ISBN 978-80-7262-501-7.
4. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku)*. [Online] [Citace: 29. 3 2016] Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/telo1.jpg>.
5. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha : Grada, 2009. str. 532. ISBN 978-80-247-3240-4.
6. KOBILKOVÁ, Jitka et al. *Základy gynekologie a porodnictví*. Praha : Galén, 2005. str. 368. ISBN 80-7262-315-X.
7. FAIT, Tomáš a kol. *Očkování proti lidským papilomavirům: kvadrivalentní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi*. Praha : Maxdorf, 2009. str. 118. ISBN 978-90-7345-204-9.
8. FAIT, Tomáš. *Co dokází lidské papilomaviry?* [Online] [Citace: 15. 3. 2016] Dostupné z: <http://www.hpv-guide.cz/clanek-mudr-tomas-fait-phd-co-dokazi-lidske-papilomaviry>.
9. CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie*. Praha : Grada, 2009. str. 614. ISBN 978-80-247-2665-6.
10. VOTAVA, Miroslav a kol. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno : Neptun, 2003. str. 495. ISBN 80-902896-6-5.
11. PAPILOMAVIRY. *Co je to papilomavirus (HPV)*. [Online] [Citace: 15. 3. 2016] Dostupné z: <http://www.papilomaviry.cz/co-je-to-papilomavirus-hpv.html>.
12. GARDASIL 9. *Co je lidský papilomavirus*. [Online] [Citace: 15. 3. 2016] Dostupné z: <http://gardasil9.cz/co-je-lidsky-papillomavirus/>.
13. ROTTER, Leopold. *Lidský papilomavirus (HPV)*. [Online] [Citace: 16. 3. 2016] Dostupné z: <http://hpvinfo.cz/lidsky-papilomavirus-hpv>.
14. EUROPEAN CERVICAL CANCER ASSOCIATION. *The Cause of Cervical Cancer*. [Online] [Citace: 25. 3. 2016] Dostupné z: <http://www.ecca.info/cervical-cancer/the-cause-of-cervical-cancer/>.
15. VALENTINO, Katie and PORONSKY Cathlin. *Human Papillomavirus Infection and Vaccination*. [Online] [Citace: 20. 3. 2016] Dostupné z: [http://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963\(15\)00326-7/fulltext](http://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963(15)00326-7/fulltext).
16. EUROPEAN CERVICAL CANCER ASSOCIATION. *Welcome to the ECCA Website*. [Online] [Citace: 25. 3. 2016] Dostupné z: <http://www.ecca.info/index.php>.

17. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. Praha : Univerzita Karlova, Karolinum, 2003. str. 274. ISBN 80-246-0395-0.
18. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Věková struktura populace pacientek*. [Online] [Citace: 14. 4 2016] Dostupné z: http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=vek&diag=C53&zobrazeni=graph&pohl=z&kraj=&incmor=inc&vypocet=p&obdobi_od=1977&obdobi_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=##.
19. EUROCYTOLOGY. *Epidemiologie*. [Online] [Citace: 14. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.eurocytology.eu/cs/course/467>.
20. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa*. [Online] [Citace: 14. 4 2016] Dostupné z: http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=zahranici_2008&diag=C53&pohl=z&kraj=w&vek_od=0&vek_do=18&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=&ref=.
21. CERVIX. *Rakovina děložního čípku: Úvod*. [Online] [Citace: 17. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku>.
22. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. *Srovnání incidence karcinomu děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi v Evropě*. [Online] [Citace: 14. 4 2016] Dostupné z: http://www.svod.cz/graph/?sessid=4q9ond182f3cku79411e98srl0&typ=zahranici_2008&diag=C53&pohl=z&kraj=e&vek_od=0&vek_do=18&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2013&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=&ref=.
23. RAKOVINA VĚC VEŘEJNÁ. *Informace o rakovině děložního čípku*. [Online] [Citace: 16. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.vecverejna-cz.eu/cs/o-rakovine-delozniho-cipku>.
24. TOMAN, Jan a Jaroslav FEYEREISL. *Prekancerózy*. [Online] [Citace: 17. 4. 2016] Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/prekancerozy-138909>.
25. CERVIX. *Rakovina děložního čípku: Základní pojmy*. [Online] [Citace: 17. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku--zakladni-pojmy>.
26. ROTTER, Leopold. *Dysplázie = prekancerózy = předrakovinné změny*. [Online] [Citace: 18. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.konizace.info/prekancerozy>.
27. EUROCYTOLOGY. *Cervikální cytopatologie: Cytologické abnormality*. [Online] [Citace: 16. 4. 2016] Dostupné z: <http://www.eurocytology.eu/cs/course/1125>.
28. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku)*. [Online] [Citace: 29. 3 2016] Dostupné z: <http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/zhoubne-nadory-delozniho-hrdla-cipku/>.

29. EUROPEAN CERVICAL CANCER ASSOCIATION. *Příznaky*. [Online] [Citace: 25. 3 2016]
Dostupné z: <http://www.ecca.info/cs/dlozni-ipek/piznaky/>.
30. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV. *Nádory děložního čípku*. [Online] [Citace: 2. 4. 2016]
Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-delozniho-cipku/t2158>.
31. FREITAG, Pavel. *Onkogynekologie: minimum pro praxi*. Praha : Triton, 2001. str. 106. ISBN 80-7254-196-X.
32. CERVIX. *Rakovina děložního čípku: Prevence*. [Online] [Citace: 18. 4. 2016] Dostupné z:
<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku--prevence>.
33. CERVIX. *Co je cervikální screening*. [Online] [Citace: 18. 4. 2016] Dostupné z:
<http://www.cervix.cz/index.php?pg=cervikalni-screening>.
34. CERVIX. *Cervikální screening v České republice*. [Online] [Citace: 18. 4. 2016] Dostupné z:
<http://www.cervix.cz/index.php?pg=cervikalni-screening--ceska-republika>.
35. ROTTER, Leopold. *Diagnostika papilomavirů a jejich projevů*. [Online] [Citace: 17. 4. 2016]
Dostupné z: <http://hpvinfo.cz/diagnoza-hpv>.
36. ROTTER, Leopold. *Onkologická cytologie*. [Online] [Citace: 18. 4. 2016] Dostupné z:
<http://www.konizace.info/onkologicka-cytologie>.
37. ROTTER, Leopold. *Očkování proti rakovině čípku děložního*. [Online] [Citace: 9. 5. 2016]
Dostupné z: <http://hpvinfo.cz/cipku-delozniho-ockovani-proti-rakovine>.
38. GALANI, Eleni and Christos CHRISTODOULOU. *Human papilloma viruses and cancer in the post-vaccine era*. [Online] [Citace: 28. 7. 2016] Dostupné z:
[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61805-X/fulltext](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61805-X/fulltext).
39. REINA, Julio Cesar and Nubia MUÑOZ. *Vaccine against human Papilloma Virus*. [Online]
[Citace: 9. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225784/>.
40. STILLO, Michela, Paloma Carrillo SANTISTEVE and Pier Luigi LOPALCO. *Safety of human papillomavirus vaccines: a review*. [Online] [Citace: 28. 7. 2016] Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667712/>.
41. PETRÁŠ, Marek. *Očkování proti lidským papilomavirům (HPV)*. [Online] [Citace: 16. 5. 2016]
Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html.
42. PETRÁŠ, Marek. *Silgard nebo Cervarix?* [Online] [Citace: 16. 5. 2016] Dostupné z:
http://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2012_04.htm.
43. KASH, Natalie, Michael LEE, Ramaya KOLLIPARA et al. *Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus*. [Online] [Citace: 18. 5. 2016] Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470159/>.
44. ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Novinky*. [Online] [Citace: 17. 5. 2016]
Dostupné z: <http://www.vakcinace.eu/novinky>.

45. CERVARIX. *Příbalová informace*. [Online] [Citace: 16. 5. 2016] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/CERVARIX%20PI.pdf.
46. SILGARD. *Souhrn údajů o přípravku*. [Online] [Citace: 16. 5. 2016] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/SILGARD%20Souhrn%20SPC.pdf.
47. PETRÁŠ, Marek. *Gardasil 9 - nová HPV vakcína registrovaná v USA*. [Online] [Citace: 17. 5. 2016] Dostupné z: http://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2015_01.htm.
48. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV*. [Online] [Citace: 17. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm426485.htm>.
49. GARDASIL 9. *Příbalová informace*. [Online] [Citace: 16. 5. 2016] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/GARDASIL9%20PI.pdf.
50. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *HPV Vaccine Safety*. [Online] [Citace: 14. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>.
51. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Frequently Asked Questions about HPV Vaccine Safety*. [Online] [Citace: 14. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>.
52. FAIT, Tomáš. *Silgard*. [Online] [Citace: 17. 5 2016] Dostupné z http://www.hpv-guide.cz/files/45_77_99__670_302.jpeg.
53. FAIT, Tomáš. *Cervarix*. [Online] [Citace: 17. 5 2016] Dostupné z: http://www.hpv-guide.cz/files/45_77_100__670_302.png.
54. PETRÁŠ, Marek. *Proč je 9HPV vakcína (GARDASIL 9) univerzální?* [Online] [Citace: 16. 5. 2016] Dostupné z: http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV9.htm.
55. MERCK. *Gardasil 9*. [Online] [Citace: 17. 5 2016] Dostupné z: <https://ca65098121b65c5397e3-90f71e043228b3a6bf0af83603aee50f.ssl.cf2.rackcdn.com/153/units/images/2120e992765267eb26c72c74bbf89644.jpg>.
56. PRESS RELEASE DISTRIBUTION. *"Gardasil, One Less Victim of Cervical Cancer?" France says 'NO' as they ban Gardasil ads*. [Online] [Citace: 30. 5. 2016] Dostupné z: <https://www.prlog.org/11194408-gardasil-one-less-victim-of-cervical-cancer-france-says-no-as-they-ban-gardasil-ads.html>.
57. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Informace k bezpečnosti léčivého přípravku Gardasil*. [Online] [Citace: 30. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/informace-sukl-k-bezpecnosti-leciveho-pripravku-gardasil?highlightWords=hpv>.
58. THE IRISH TIMES. *HPV vaccine support group concerned at side-effects*. [Online] [Citace: 30. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.irishtimes.com/news/health/hpv-vaccine-support-group-concerned-at-side-effects-1.2221556>.

59. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *HPV vakcíny - hodnocení bezpečnostního profilu*. [Online] [Citace: 30. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-hodnoceni-bezpecnostniho-profilu?highlightWords=hpv>.
60. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *HPV vakcíny - přehodnocení bezpečnosti nezjistilo zvýšené riziko*. [Online] [Citace: 30. 5. 2016] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-prehodnoceni-bezpecnosti-nezjistilo-zvysene?highlightWords=hpv>.
61. SAVILLE, Marion. *Cervical cancer prevention in Australia: Planning for the future*. [Online] [Citace: 31. 7. 2016] Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncy.21643/abstract>.
62. GARLAND, Suzanne Marie. *The Australian Experience With the Human Papillomavirus Vaccine*. [Online] [Citace: 31. 7. 2016] Dostupné z: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(13\)01120-X/abstract](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(13)01120-X/abstract).